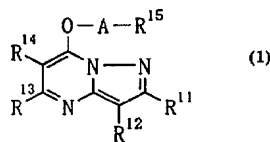
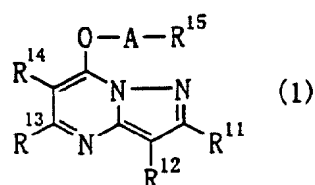




(51) 国際特許分類6 C07D 487/04, A61K 31/505	A1	(11) 国際公開番号 WO97/11946 (43) 国際公開日 1997年4月3日(03.04.97)
(21) 国際出願番号 PCT/JP96/02759 (22) 国際出願日 1996年9月24日(24.09.96) (30) 優先権データ 特願平7/289096 1995年9月28日(28.09.95) JP (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 株式会社 大塚製薬工場 (OTSUKA PHARMACEUTICAL FACTORY, INC.)[JP/JP] 〒772 徳島県鳴門市撫養町立岩字芥原115 Tokushima, (JP) (72) 発明者：および (75) 発明者／出願人 (米国についてのみ) 井上 誠(INOUE, Makoto)[JP/JP] 〒772 徳島県鳴門市大津町木津野字野神ノ越122-3 Tokushima, (JP) 岡村隆志(OKAMURA, Takashi)[JP/JP] 〒772 徳島県鳴門市撫養町立岩字五枚188番地 エディタウン五枚浜D-10 Tokushima, (JP) 小路恭生(SHOJI, Yasuo)[JP/JP] 〒772 徳島県鳴門市撫養町南浜字蛭子前東20-2 新星ビル302号 Tokushima, (JP)		橋本謹治(HASHIMOTO, Kinji)[JP/JP] 〒772 徳島県鳴門市撫養町北浜字宮の東7番地の8 Tokushima, (JP) 小原正之(OHARA, Masayuki)[JP/JP] 〒771-02 徳島県板野郡松茂町中喜来字中瀬中ノ越11-28 Tokushima, (JP) 安田恒雄(YASUDA, Tsuneo)[JP/JP] 〒772 徳島県鳴門市撫養町弁財天字ハマ43 Tokushima, (JP) (74) 代理人 弁理士 三枝英二, 外(SAEGUSA, Eiji et al.) 〒541 大阪府大阪市中央区道修町1-7-1 北浜TNKビル Osaka, (JP) (81) 指定国 AU, CA, CN, JP, KR, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). 添付公開書類 国際調査報告書
(54) Title: ANALGESICS (54) 発明の名称 鎮痛剤 (57) Abstract Analgesics which contain as the active ingredient pyrazolo[1,5-a]pyrimidine derivatives represented by general formula (1), etc., have an analgetic action and thus are useful in relieving symptoms with pain such as postoperative pain, wherein R ¹¹ represents hydrogen, lower alkyl, pyridyl, furyl, thienyl, phenyl optionally having lower alkyl or phenylthio as substituent(s), N-(lower alkyl)pyrolyl, or pyrazinyl; R ¹² represents hydrogen, halogeno, phenyl, phenyl having substituent(s) selected from among halogeno, phenylthio and trifluoromethyl, phenyl having trifluoromethyl and nitro as substituents, or phenyl having lower alkoxy and phenylthio as substituents; R ¹³ represents hydrogen, lower alkyl optionally having oxo, ethylenedioxy, lower alkanoyloxy, lower alkoxy, lower alkylthio, carboxy, halogeno or thienyl as substituent(s), lower alkenyl, cycloalkyl, phenyl optionally having one to three substituents selected from among lower alkyl, halogeno and lower alkoxy, furyl, or thienyl; R ¹⁴ represents hydrogen, carboxy, lower alkoxy, carbonyl, nitro, halogeno, or lower alkyl having lower alkoxy, carbonyl or an alkali metal carboxylate residue as substituent(s), or alternatively R ¹³ and R ¹⁴ may be bonded to each other to thereby form lower alkylene; R ¹⁵ represents hydrogen, alkali metal, lower alkyl, phenyl optionally having one to three substituents selected from among lower alkyl and lower alkoxy, pyridyl optionally having lower alkyl or halogeno as substituent(s), quinolyl or isoquinolyl; and A represents a single bond or lower alkylene.		





[式中、 R^{11} は水素原子、低級アルキル基、ピリジル基、フリル基、チエニル基、置換基として低級アルキル基又はフェニルチオ基を有することのあるフェニル基、 N -低級アルキルピロリル基又はピラジニル基を、 R^{12} は水素原子、ハロゲン原子、フェニル基、置換基としてハロゲン原子、フェニルチオ基及びトリフルオロメチル基から選ばれる基を有するフェニル基、置換基としてトリフルオロメチル基とニトロ基とを有するフェニル基、又は置換基として低級アルコキシ基とフェニルチオ基とを有するフェニル基を、 R^{13} は水素原子、置換基としてオキソ基、エチレンジオキシ基、低級アルカノイルオキシ基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、カルボキシ基、ハロゲン原子又はチエニル基を有することのある低級アルキル基、低級アルケニル基、シクロアルキル基、置換基として低級アルキル基、ハロゲン原子及び低級アルコキシ基から選ばれる基の1～3個を有することのあるフェニル基、フリル基又はチエニル基を、 R^{14} は水素原子、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、ニトロ基、ハロゲン原子又は置換基として低級アルコキシカルボニル基又はカルボン酸のアルカリ金属塩残基を有する低級アルキル基をそれぞれ示し、また R^{13} と R^{14} は互いに結合して低級アルキレン基を形成してもよく、 R^{15} は水素原子、アルカリ金属原子、低級アルキル基、置換基として低級アルキル基及び低級アルコキシ基から選ばれる基の1～3個を有することのあるフェニル基、置換基として低級アルキル基又はハロゲン原子を有することのあるピリジル基、キノリル基、イソキノリル基を、 A は単結合又は低級アルキレン基を、それぞれ示す。]

で表わされるピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン誘導体等を有効成分とし、鎮痛作用を有し、術後疼痛等の痛みの症状緩和に有用な鎮痛剤を提供する。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願をパンフレット第一頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AL	アルバニア	EE	エストニア	LR	リベリア	RU	ロシア連邦
AM	アルメニア	ES	スペイン	LS	レソト	SD	スーダン
AT	オーストリア	FI	フィンランド	LT	リトアニア	SE	スウェーデン
AU	オーストラリア	FR	フランス	LU	ルクセンブルグ	SG	シンガポール
BB	ブラジル	GA	ガボン	LV	ラトヴィア	SI	スロベニア
BE	ベルギー	GB	イギリス	MC	モナコ	SK	スロバキア共和国
BG	ブルガリア	GE	グルジア	MD	モルドバ	SN	セネガル
BF	ブルキナ・ファソ	GH	ガナ	MG	マダガスカル	SZ	スワジランド
BJ	ベナン	GN	ギニア	MK	マケドニア	TD	チュニジア
BR	ブラジル	GR	ギリシャ	UA	ウクライナ	TG	トーゴ
BY	ベラルーシ	HU	ハンガリー	ML	マリ	TM	タジキスタン
CA	カナダ	IE	アイルランド	MN	モンゴル	TJ	タジキスタン
CC	中央アフリカ共和国	IT	イタリア	MR	モーリタニア	TR	トルコ
CG	コンゴ	JP	日本	MW	モザンビーク	TT	トリニダード・トバゴ
CH	スイス	KE	ケニア	MX	メキシコ	UA	ウクライナ
CI	コート・ジボアール	KG	キルギスタン	NE	ニジェール	UG	ウガンダ
CM	カメルーン	KR	朝鮮民主主義人民共和国	NL	オランダ	US	米国
CN	中国	KZ	大韓民国	NO	ノルウェー	UZ	ウズベキスタン共和国
CZ	チェコ共和国	LI	リヒテンシュタイン	NZ	ニュージーランド	VN	ベトナム
DE	ドイツ	LK	スリランカ	PL	ポーランド	YU	ユーゴスラビア
DK	デンマーク			PT	ポルトガル		
				RO	ルーマニア		

明 細 書

鎮 痛 剤

技 術 分 野

本発明は特定のピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリミジン誘
 5 導体を有効成分とする新規な鎮痛剤に関する。

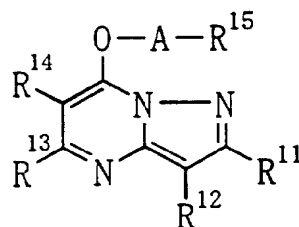
発 明 の 開 示

本発明は強い鎮痛作用を有し、術後疼痛、偏頭痛、痛
 風、神経因性疼痛、癌性疼痛、慢性疼痛等の痛みの症状
 緩和に有用な新しい鎮痛剤を提供することを目的とする。

10 上記目的は、下記一般式（１）～（３）で表される特
 定のピリミジン誘導体を有効成分とする鎮痛剤により達
 成される。

一般式（１）；

15



20

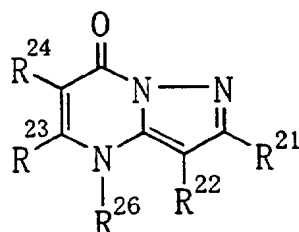
〔式中、 R^{11} は水素原子、低級アルキル基、ピリジル基、
 フリル基、チエニル基、置換基として低級アルキル基又
 はフェニルチオ基を有することのあるフェニル基、 N －
 低級アルキルピロリル基又はピラジニル基を、 R^{12} は水
 素原子、ハロゲン原子、フェニル基、置換基としてハロ

ゲン原子、フェニルチオ基及びトリフルオロメチル基から選ばれる基を有するフェニル基、置換基としてトリフルオロメチル基とニトロ基とを有するフェニル基、又は置換基として低級アルコキシ基とフェニルチオ基とを有するフェニル基を、 R^{13} は水素原子、置換基としてオキソ基、エチレンジオキシ基、低級アルカノイルオキシ基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、カルボキシル基、ハロゲン原子又はチエニル基を有することのある低級アルキル基、低級アルケニル基、シクロアルキル基、置換基として低級アルキル基、ハロゲン原子及び低級アルコキシ基から選ばれる基の1～3個を有することのあるフェニル基、フリル基又はチエニル基を、 R^{14} は水素原子、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、ニトロ基、ハロゲン原子又は置換基として低級アルコキシカルボニル基又はカルボン酸のアルカリ金属塩残基を有する低級アルキル基をそれぞれ示し、また R^{13} と R^{14} は互いに結合して低級アルキレン基を形成してもよく、 R^{15} は水素原子、アルカリ金属原子、低級アルキル基、置換基として低級アルキル基及び低級アルコキシ基から選ばれる基の1～3個を有することのあるフェニル基、置換基として低級アルキル基又はハロゲン原子を有することのあるピリジル基、キノリル基、イソキノリル基を、

A は単結合又は低級アルキレン基を、それぞれ示す。]

一般式 (2) ;

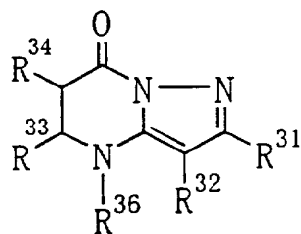
5



[式中、 R^{21} は水素原子、フェニル基、N-低級アルキルピロリル基又はピリジル基を、 R^{22} は水素原子を、 R^{23} は水素原子、低級アルキル基又は水酸基を、 R^{24} は
10 水素原子又はシアノ基をそれぞれ示し、また R^{23} と R^{24} は互いに結合して低級アルキレン基又は基
-C(NH₂)=N-N(CH₃)-を形成してもよく、
 R^{26} は低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル基、
4-チオフェニルベンジル基、2-プロピニル、2-ピ
15 ペリジノカルボニル-エチル基又は5-ジメチルアミノ
カルボニル-ペンチル基を示す。]

一般式 (3) ;

20



[式中、 R^{31} は水素原子又はN-低級アルキルピロリル

基を、 R^{32} は水素原子を、 R^{33} は低級アルキル基を、
 R^{34} はシアノ基をそれぞれ示し、また R^{33} と R^{34} は互いに結合して基 $=C(NH_2)-N(CH_3)-N=$ を形成してもよく、 R^{36} は水素原子又は低級アルキル基を示す。]

- 5 本発明により提供される鎮痛剤は、特に強い鎮痛作用を有し、術後疼痛、偏頭痛、痛風、神経因性疼痛、癌性疼痛等の痛みの症状緩和に有効であり、また、従来の鎮痛剤にありがちな副作用もなく、幻覚や錯乱をもたらしたり耽溺性や習慣性を起こしたりする虞もない。
- 10 本発明鎮痛剤の有効成分化合物を示す上記一般式(1)～(3)において、定義される各基としては、次の各基を例示することができる。

即ち、低級アルキル基としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル基等の直鎖又は分枝鎖状低級アルキル基を例示できる。

15

ピリジル基には、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル基が、フリル基には、2-フリル、3-フリル基が、チエニル基には、2-チエニル、3-チエニル基がそれぞれ包含される。

20

置換基として低級アルキル基又はフェニルチオ基を有することのあるフェニル基としては、フェニル基の他、

2-メチルフェニル、3-メチルフェニル、4-メチル
フェニル、2-エチルフェニル、4-エチルフェニル、
4-ブチルフェニル、4-ヘキシルフェニル、2-フェ
ニルチオフェニル、3-フェニルチオフェニル、4-フ
5 フェニルチオフェニル基等を例示できる。

N-低級アルキルピロリル基としては、N-メチル-
2-ピロリル、N-メチル-3-ピロリル、N-エチル-
2-ピロリル、N-ブチル-3-ピロリル、N-ヘキ
シル-2-ピロリル基等を例示できる。

10 ピラジニル基には、2-ピラジニル及び3-ピラジニ
ル基が包含される。

ハロゲン原子には、弗素、塩素、臭素、沃素原子が包
含される。

置換基としてハロゲン原子、フェニルチオ基及びトリ
15 フルオロメチル基から選ばれる基を有するフェニル基と
しては、2-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、
4-フルオロフェニル、2-ブロモフェニル、3-ブロ
モフェニル、4-ブロモフェニル、2-クロロフェニル、
3-クロロフェニル、4-クロロフェニル、2-ヨード
20 フェニル、3-ヨードフェニル、4-ヨードフェニル、
2-フェニルチオフェニル、3-フェニルチオフェニル、
4-フェニルチオフェニル、2-トリフルオロメチルフ

エニル、3-トリフルオロメチルフェニル、4-トリフルオロメチルフェニル基等を例示できる。

置換基としてトリフルオロメチル基とニトロ基とを有するフェニル基としては、4-ニトロ-3-トリフルオロメチルフェニル、4-ニトロ-2-トリフルオロメチルフェニル、2-ニトロ-4-トリフルオロメチルフェニル基等を例示できる。

置換基として低級アルコキシ基とフェニルチオ基とを有するフェニル基としては、3-メトキシ-4-フェニルチオフェニル、3-エトキシ-4-フェニルチオフェニル、3-プロポキシ-4-フェニルチオフェニル、3-ブトキシ-4-フェニルチオフェニル、3-ペンチルオキシ-4-フェニルチオフェニル、3-ヘキシルオキシ-4-フェニルチオフェニル、2-メトキシ-4-フェニルチオフェニル、2-ブトキシ-4-フェニルチオフェニル、2-ヘキシルオキシ-4-フェニルチオフェニル基等を例示できる。

置換基としてオキソ基、エチレンジオキシ基、低級アルカノイルオキシ基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、カルボキシル基、ハロゲン原子又はチエニル基を有することのある低級アルキル基としては、前記例示の無置換の低級アルキル基に加えて、アセチル、1-オ

キソプロピル、2-オキシプロピル、2-オキシブチル、
3-オキシブチル、3-オキソペンチル、4-オキソペ
ンチル、4-オキソヘキシル、5-オキソヘキシル、エ
チレンジオキシメチル、1, 1-エチレンジオキシエチ
5 ル、2, 2-エチレンジオキシエチル、1, 1-エチレ
ンジオキシプロピル、2, 2-エチレンジオキシプロピ
ル、3, 3-エチレンジオキシプロピル、1, 1-エチ
レンジオキシブチル、2, 2-エチレンジオキシブチル、
3, 3-エチレンジオキシブチル、4, 4-エチレンジ
10 オキシブチル、3, 3-エチレンジオキシペンチル、4,
4-エチレンジオキシヘキシル、5, 5-エチレンジオ
キシヘキシル、アセチルオキシメチル、2-アセチルオ
キシエチル、3-アセチルオキシプロピル、3-アセチ
ルオキシブチル、4-アセチルオキシブチル、3-プロ
15 ピオニルオキシブチル、3-ブチリルオキシブチル、3
-バレリルオキシペンチル、3-ヘキサノイルオキシヘ
キシル、4-アセチルオキシペンチル、5-アセチルオ
キシペンチル、4-アセチルオキシヘキシル、5-アセ
チルオキシヘキシル、6-アセチルオキシヘキシル、メ
20 トキシメチル、エトキシメチル、プロポキシメチル、ブ
トキシメチル、ペンチルオキシメチル、ヘキシルオキシ
メチル、1-メトキシエチル、2-メトキシエチル、2

ーエトキシエチル、2-プロポキシエチル、2-ブトキシエチル、2-ペンチルオキシエチル、2-ヘキシルオキシエチル、3-メトキシプロピル、3-エトキシプロピル、2-メトキシブチル、4-エトキシブチル、3-
5 メトキシペンチル、5-エトキシペンチル、4-メトキシヘキシル、6-エトキシヘキシル、メチルチオメチル、エチルチオメチル、プロピルチオメチル、ブチルチオメチル、ペンチルチオメチル、ヘキシルチオメチル、1-
10 メチルチオエチル、2-メチルチオエチル、2-エチルチオエチル、2-メチルチオプロピル、3-メチルチオプロピル、3-エチルチオブチル、4-ブチルチオブチル、5-メチルチオペンチル、6-エチルチオヘキシル、
カルボキシメチル、1-カルボキシエチル、2-カルボキシエチル、2-カルボキシプロピル、3-カルボキシ
15 プロピル、4-カルボキシブチル、5-カルボキシペンチル、6-カルボキシヘキシル、フルオロメチル、ブロモメチル、クロロメチル、ヨードメチル、2-クロロエチル、2-ブロモプロピル、3-ヨードプロピル、4-
フルオロブチル、5-クロロペンチル、6-ブロモヘキシル、2-チエニルメチル、1-(2-チエニル)エチル、
20 2-(2-チエニル)エチル基等を例示できる。

低級アルケニル基としては、ビニル、アリル、イソブ

ロペニル、3-ブテニル、4-ペンテニル、5-ヘキセニル基等を例示できる。

シクロアルキル基としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプ
5 チル、シクロオクチル基等を例示できる。

置換基として低級アルキル基、ハロゲン原子及び低級アルコキシ基から選ばれる基の1~3個を有することのあるフェニル基としては、フェニル基の他、2-メチル
フェニル、3-メチルフェニル、4-メチルフェニル、
10 4-エチルフェニル、4-プロピルフェニル、4-ブチルフェニル、4-t-ブチルフェニル、4-ペンチルフェニル、4-ヘキシルフェニル、2, 3-ジメチルフェニル、2, 4-ジメチルフェニル、2, 5-ジメチルフェニル、2, 6-ジメチルフェニル、3, 4-ジメチル
15 フェニル、3, 5-ジメチルフェニル、2-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、2-ブロモフェニル、3-ブロモフェニル、4-ブロモフェニル、2-クロロフェニル、3-クロロフェニル、4-クロロフェニル、2-ヨードフェニル、3-ヨード
20 フェニル、4-ヨードフェニル、2, 4-ジクロロフェニル、2-ブロモ-4-クロロフェニル、3, 4, 5-トリクロロフェニル、2, 4, 6-トリクロロフェニル、

2-メトキシフェニル、3-メトキシフェニル、4-メ
トキシフェニル、4-エトキシフェニル、4-プロポキ
シフェニル、4-ブトキシフェニル、4-ペンチルオキ
シフェニル、4-ヘキシルオキシフェニル、2, 3-ジ
5 メトキシフェニル、2, 4-ジメトキシフェニル、2,
5-ジメトキシフェニル、2, 6-ジメトキシフェニル、
3, 4-ジメトキシフェニル、3, 5-ジメトキシフェ
ニル、2, 3, 4-トリメトキシフェニル、2, 3, 5
-トリメトキシフェニル、2, 3, 6-トリメトキシフ
10 エニル、2, 4, 5-トリメトキシフェニル、2, 4,
6-トリメトキシフェニル、3, 4, 5-トリメトキシ
フェニル、3, 4, 5-トリエトキシフェニル基等を例
示できる。

低級アルコキシ基としては、メトキシ、エトキシ、プ
15 ロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、ペンチルオキシ、
ヘキシルオキシ基等を例示できる。

低級アルコシカルボニル基としては、メトシカル
ボニル、エトシカルボニル、プロポシカルボニル、
イソプロポシカルボニル、ブトシカルボニル、ペン
20 チルオシカルボニル、ヘキシルオシカルボニル基等
を例示できる。

アルカリ金属原子及びアルカリ金属塩を形成するアル

カリ金属としては、ナトリウム、カリウム、リチウム等を例示できる。

置換基として低級アルコキシカルボニル基又はカルボン酸のアルカリ金属塩残基を有する低級アルキル基としては、メトキシカルボニルメチル、エトキシカルボニルメチル、プロポキシカルボニルメチル、ブトキシカルボニルメチル、ペンチルオキシカルボニルメチル、ヘキシルオキシカルボニルメチル、2-メトキシカルボニルエチル、2-エトキシカルボニルプロピル、4-メトキシカルボニルブチル、5-エトキシカルボニルペンチル、5-エトキシカルボニルヘキシル、ソジウムオキシカルボニルメチル、カリウムオキシカルボニルメチル、リチウムオキシカルボニルメチル、2-ソジウムオキシカルボニルエチル、2-カリウムオキシカルボニルエチル、2-リチウムオキシカルボニルエチル、3-ソジウムオキシカルボニルプロピル、4-リチウムオキシカルボニルブチル、5-ソジウムオキシカルボニルペンチル、6-リチウムオキシカルボニルヘキシル基等を例示できる。

低級アルキレン基としては、メチレン、エチレン、メチルメチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン基等を例示できる。

置換基として低級アルキル基及び低級アルコキシ基か

ら選ばれる基の 1 ～ 3 個を有することのあるフェニル基としては、フェニル、2-メチルフェニル、3-メチルフェニル、4-メチルフェニル、4-エチルフェニル、4-プロピルフェニル、4-ブチルフェニル、4-tert-
5 ブチルフェニル、4-ペンチルフェニル、4-ヘキシルフェニル、2, 3-ジメチルフェニル、2, 4-ジメチルフェニル、2, 5-ジメチルフェニル、2, 6-ジメチルフェニル、3, 4-ジメチルフェニル、3, 5-ジメチルフェニル、2-メトキシフェニル、3-メトキシ
10 フェニル、4-メトキシフェニル、4-エトキシフェニル、4-プロポキシフェニル、4-ブトキシフェニル、4-ペンチルオキシフェニル、4-ヘキシルオキシフェニル、2, 3-ジメトキシフェニル、2, 4-ジメトキシフェニル、2, 5-ジメトキシフェニル、2, 6-ジ
15 メトキシフェニル、3, 4-ジメトキシフェニル、3, 5-ジメトキシフェニル、2, 3, 4-トリメトキシフェニル、2, 3, 5-トリメトキシフェニル、2, 3, 6-トリメトキシフェニル、2, 4, 5-トリメトキシフェニル、2, 4, 6-トリメトキシフェニル、3, 4,
20 5-トリメトキシフェニル、3, 4, 5-トリエトキシフェニル、3-メトキシ-4-メチルフェニル基等を例示できる。

置換基として低級アルキル基又はハロゲン原子を有することのあるピリジル基としては、上記無置換のピリジル基に加えて、6-メチル-2-ピリジル、6-エチル-2-ピリジル、6-プロピル-2-ピリジル、6-ブチル-2-ピリジル、6-ペンチル-2-ピリジル、6-ヘキシル-2-ピリジル、6-メチル-3-ピリジル、2-メチル-4-ピリジル、5-メチル-2-ピリジル、4-メチル-2-ピリジル、6-クロロ-2-ピリジル、6-ブロモ-2-ピリジル、6-フルオロ-2-ピリジル、6-ヨード-2-ピリジル、5-クロロ-2-ピリジル、5-ブロモ-2-ピリジル、5-フルオロ-2-ピリジル、5-ヨード-2-ピリジル、6-クロロ-3-ピリジル、2-クロロ-4-ピリジル、4-クロロ-2-ピリジル基等の置換ピリジル基を例示できる。

キノリル基には、2-キノリル、3-キノリル、4-キノリル、5-キノリル、6-キノリル、7-キノリル及び8-キノリル基が包含される。

イソキノリル基には、1-イソキノリル、3-イソキノリル、4-イソキノリル、5-イソキノリル、6-イソキノリル、7-イソキノリル、8-イソキノリル基が包含される。

本発明鎮痛剤の有効成分とする前記一般式(1)で表

わされるピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン誘導体の内
で好ましいものとしては、まず該一般式(1)中、 R^{11}
が水素原子又は低級アルキル基、 R^{12} 及び R^{14} が水素原
子、 R^{13} が低級アルキル基、 R^{15} が水素原子、ピリジル
5 基又は置換基として低級アルコキシ基の3個を有するフ
ェニル基及びAが単結合又はメチレン基である化合物、
及び同一般式(1)中、 R^{12} がハロゲン原子、 R^{11} 及び
 R^{14} が水素原子、 R^{13} が低級アルキル基又は低級アルケ
ニル基、 R^{15} がピリジル基及びAがメチレン基である化
10 合物を例示することができる。之等の内では特に R^{12} が
水素原子である化合物が好適である。

次に、好ましい上記有効成分化合物としては、同一般
式(1)中、下記7群に分けられた各基の組合せを有す
る化合物を例示することができる。

- 15 (1) R^{11} が低級アルキル基、 R^{13} がn-ブチル基、 R^{14}
が水素原子、 R^{15} がピリジル基又は置換基として低級
アルコキシ基の3個を有するフェニル基及びAがメチ
レン基である化合物、
(2) R^{11} が水素原子、 R^{13} 及び R^{14} が互いに結合してテ
20 トラメチレン基を形成する基、 R^{15} がピリジル基及び
Aがメチレン基である化合物、
(3) R^{11} 及び R^{14} が水素原子、 R^{13} がシクロアルキル基、

低級アルコキシ低級アルキル基、低級アルキルチオ低級アルキル基又はフェニル基、 R^{15} がピリジル基及びAがメチレン基である化合物、

(4) R^{11} 及び R^{14} が水素原子、 R^{13} がn-ブチル基、

5 R^{15} が水素原子、低級アルキル基、置換基として低級アルキル基又はハロゲン原子を有することのあるピリジル基、キノリル基又はイソキノリル基及びAが単結合である化合物、並びに

(5) R^{11} 及び R^{14} が水素原子、 R^{13} がn-ブチル基、

10 R^{15} が置換基として低級アルコキシ基の2～3個を有するフェニル基、ピリジル基又はキノリル基及びAが低級アルキレン基である化合物。

上記5群に分けられた好ましい本発明有効成分化合物の中で特に好適な化合物としては、それぞれ以下の各化合物群を例示することができる。

15 ① R^{11} が低級アルキル基、 R^{13} がn-ブチル基、 R^{14} が水素原子、 R^{15} がピリジル基及びAがメチレン基である化合物、

② R^{11} が水素原子、 R^{13} 及び R^{14} が互いに結合してテ
20 トラメチレン基を形成する基、 R^{15} がピリジル基及びAがメチレン基である化合物、

③ R^{11} 及び R^{14} が水素原子、 R^{13} がシクロヘキシル基、

又はフェニル基、 R^{15} がピリジル基及びAがメチレン基である化合物、

④ R^{11} 及び R^{14} が水素原子、 R^{13} がn-ブチル基、
 R^{15} が水素原子、低級アルキル基、ハロゲン置換のピ
5 リジル基又はイソキノリル基及びAが単結合である化
合物、及び

⑤ R^{11} 及び R^{14} が水素原子、 R^{13} がn-ブチル基、
 R^{15} が置換基として低級アルコキシ基の2～3個を有
するフェニル基又はピリジル基及びAが低級アルキレン
10 ン基である化合物。

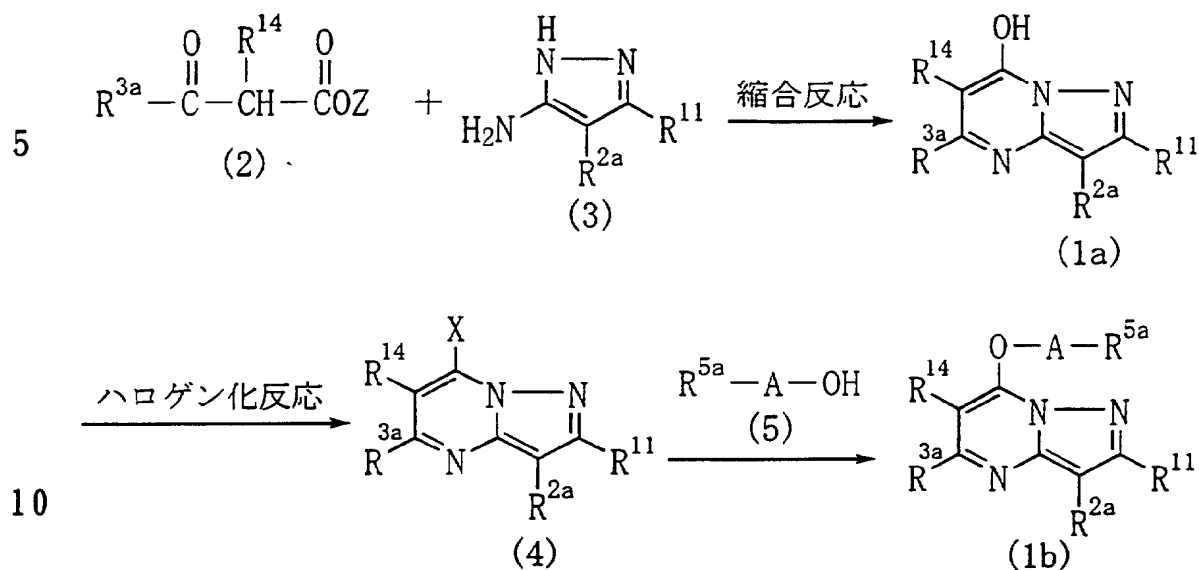
上記各化合物群に属する化合物の内では、 R^{11} 及び
 R^{14} が水素原子、 R^{13} がn-ブチル基、 R^{15} が水素原子
又はピリジル基及びAが単結合又は低級アルキレン基で
ある化合物がより好ましい。

15 本発明有効成分化合物中、最も好ましい具体的化合物
は、5-n-ブチル-7-(4-ピリジルメトキシ)ピ
ラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン及び5-n-ブチル-
7-ヒドロキシピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジンから
選ばれる。

20 本発明有効成分化合物は、総じて公知化合物であり、
例えば以下に示す適当な出発原料化合物を用いて製造す
ることができる。その方法を、一般式(1)～(3)の

各化合物につき、以下に反応工程式を挙げて説明する。

〔反応工程式－１〕



〔式中、 R^{11} 、 R^{14} 及び A は前記に同じ。 R^{2a} は水素原子、フェニル基、置換基としてハロゲン原子、フェニルチオ基及びトリフルオロメチル基から選ばれる基を有するフェニル基、置換基としてトリフルオロメチル基とニトロ基とを有するフェニル基又は置換基として低級アルコキシ基とフェニルチオ基とを有するフェニル基及び

15 R^{3a} は置換基として低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、カルボキシル基又はハロゲン原子を有することのある低級アルキル基、低級アルケニル基、シクロアルキル基、置換基として低級アルキル基、ハロゲン原子及び低級アルコキシ基から選ばれる基の１～３個を有するこ

20

とのあるフェニル基、フリル基又はチエニル基をそれぞれ示し、また R^{3a} と R^{4a} は互いに結合して低級アルキレン基を形成してもよく、 R^{5a} は低級アルキル基、置換基として低級アルキル基及び低級アルコキシ基から選ばれる

5 基の1～3個を有することのあるフェニル基、置換基として低級アルキル基又はハロゲン原子を有することのあるピリジル基、キノリル基又はイソキノリル基を、Xはハロゲン原子を、Zは低級アルキル基を、それぞれ示す。]

上記反応工程式-1において、化合物(2)と3-アミノピラゾール誘導体(3)との縮合反応は、適当な不活性溶媒中、室温～溶媒の沸点範囲の温度条件下で実施される。ここで用いられる不活性溶媒としては、酢酸、エタノール、ベンゼン、トルエン、キシレン、テトラヒドロフラン(THF)等を例示できる。化合物(2)と

10 3-アミノピラゾール誘導体(3)との使用割合は、一般にほぼ等モル量程度とするのがよく、反応は約2～5時間を要して完了し、かくして所望の化合物(1a)を収得できる。

上記に引続く化合物(1a)のハロゲン化反応は、適当な脱酸剤、例えばN,N-ジメチルアニリン、N,N-ジエチルアニリン、トリエチルアミン等の存在下に、適当なハロゲン化剤、例えばオキシ塩化リン、オキシ臭

20

化リン等を用いて実施される。上記ハロゲン化剤は溶媒をも兼ねるので、該反応には特に溶媒を用いる必要はないが、例えばベンゼン、トルエン、キシレン等の他の不活性溶媒を用いることもできる。上記脱酸剤の使用量は、
5 通常化合物（1 a）に対して1～10倍重量程度とするのがよく、反応は室温～150℃程度の温度条件下に約0.5～12時間を要して実施できる。

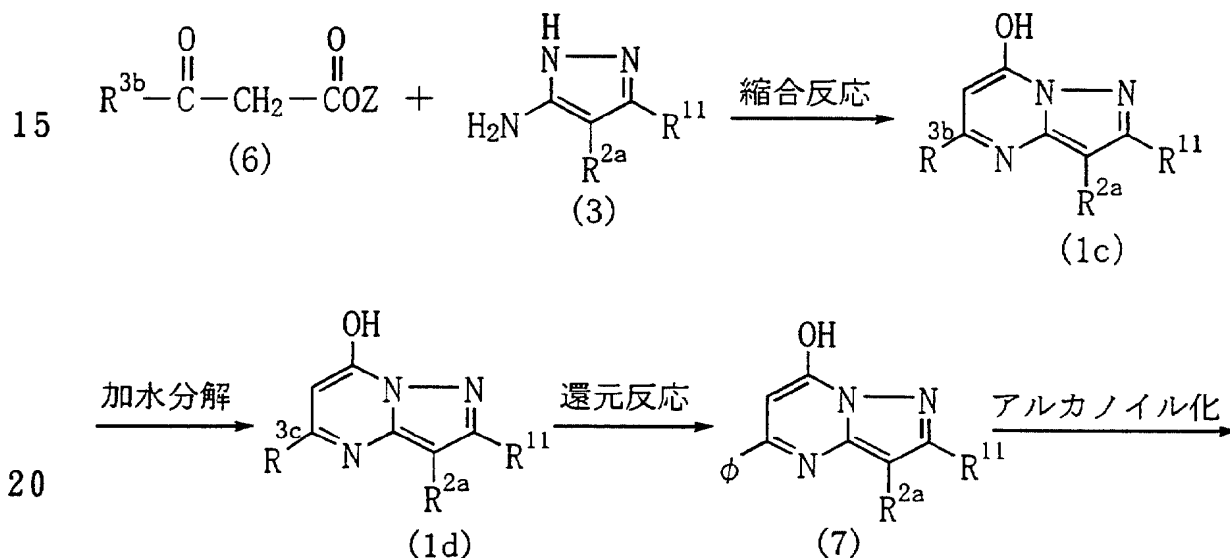
上記反応により得られるハロゲン化物（4）は、これをアルコール誘導体（5）と反応させることにより、化合物（1 b）に変換できる。この反応は、一般に適当な溶媒中、脱酸剤の存在下を実施できる。ここで脱酸剤としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム等のアルカリ金属水酸化物、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム等のアルカリ金属水素化物、重炭酸塩、炭酸塩等の無機塩基及びトリエチルアミン、N，N－ジエチルアニリン、N－メチルモルホリン、ピリジン、4－ジメチルアミノピリジン等の第3級アミン類を例示できる。また、溶媒としては例えばメタノール、エタノール等の低級アルコール類、テトラヒドロフラン（THF）、1，4－ジオキサン等の鎖状乃至環状エーテル類、N，N－ジメチルホルムアミド（DMF）、ジメチルスルホキシド

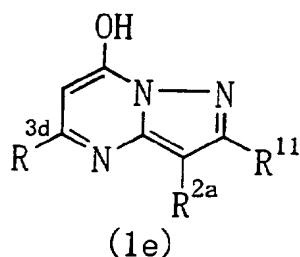
10
15
20

(DMSO)等の不活性溶媒等を例示できる。尚、上記脱酸剤として無機塩基を用いる場合には、之等の不活性溶媒と水との混合溶媒を用いるのが好ましく、また上記溶媒としてはベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類も使用することができる。

上記反応におけるハロゲン化物(4)に対するアルコール誘導体(5)及び脱酸剤の使用量は、特に限定的ではないが、通常両者とも等モル量～過剰モル量程度とするのがよく、反応は冷却下、室温下及び加熱下の何れでも進行し、通常0℃～溶媒の還流温度範囲の温度条件下に、約0.5～1.5時間程度で終了する。

[反応工程式-2]





5 〔式中、 R^{11} 、 R^{2a} 、 R^{5a} 、A、X 及び Z は前記に同じ。
 R^{3b} は保護されたカルボニル基を有する低級アルキル基
を、 R^{3c} はカルボニル基を有する低級アルキル基を、 ϕ
はヒドロキシ低級アルキル基を、 R^{3d} は低級アルカノイ
ルオキシ低級アルキル基を、それぞれ示す。〕

10 上記反応工程式 - 2 における化合物 (6) と 3 - アミ
ノピラゾール誘導体 (3) との縮合反応は、前記反応工
程式 - 1 における化合物 (2) と 3 - アミノピラゾール
誘導体 (3) との反応と同様にして実施できる。

尚、化合物 (6) において、 R^{3b} で定義される保護さ
15 れたカルボニル基を有する低級アルキル基としては、例
えばジメチルアセタール、メチルエチルアセタール、ジ
エチルアセタール、ジプロピルアセタール、ジブチルア
セタール、ジペンチルアセタール、ジヘキシルアセター
ル等のジ低級アルキルアセタールの残基を、保護された
20 カルボニル基として有する低級アルキル基や、エチレン
アセタール、トリメチレンアセタール、テトラメチレン
アセタール等の環状アセタールの残基を、同保護された

カルボニル基として有する低級アルキル基を例示することができる。

次に、上記反応工程式-2に従う化合物(1c)の加水分解反応は、酢酸、プロピオン酸、p-トルエンスルホン酸等の有機酸を用いて実施できる。上記有機酸の内
5 で、酢酸、プロピオン酸等のカルボン酸は溶媒をも兼ねるので、之等を用いる場合は特に他の溶媒を用いる必要はないが、その場合でも、他の有機酸を用いる場合と同様に、例えばベンゼン、トルエン、キシレン等の他の適
10 当な不活性溶媒を用いることができる。反応は室温～溶媒の還流温度付近にて、10～80時間程度を要して実施でき、かくして化合物(1d)を収得できる。

尚、上記化合物(1d)において、R^{3c}で定義されるカルボニル基を有する低級アルキル基としては、対応す
15 るR^{3b}で定義される「保護されたカルボニル基を有する低級アルキル基」の有する保護基を脱離させたもの、例えばホルミル、ホルミルメチル、アセチル、2-ホルミルエチル、2-オキソプロピル、プロピオニル、3-ホルミルプロピル、3-オキソブチル、2-オキソブチル、
20 ブチリル、4-ホルミルブチル、4-オキソペンチル、3-オキソペンチル、2-オキソペンチル、バレリル、5-ホルミルペンチル、5-オキソヘキシル、4-オキ

ソヘキシル、3-オキソヘキシル、2-オキソヘキシル、ヘキサノイル基等を例示することができる。

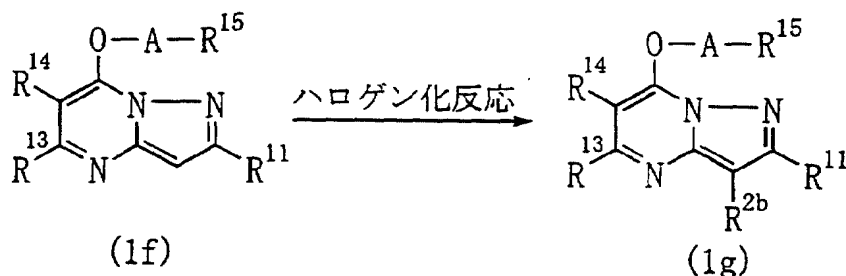
上記に引続く化合物(1d)の還元反応は、不活性溶媒中、適当な還元剤を用いて実施できる。還元剤として
5 は、例えば水素化硼素ナトリウム、水素化硼素カリウム、水素化硼素リチウム、水素化シアノ硼素ナトリウム、水素化トリエチル硼素ナトリウム等の水素化硼素化合物や、水素化アルミニウムリチウム、水素化トリブトキシアルミニウム等のアルミニウムリチウム水素化物等を例
10 示することができる。また、不活性溶媒としては、還元剤として水素化硼素化合物を用いる場合は、メタノール、エタノール等のアルコール系溶媒や該アルコール系溶媒とジクロロメタン、ジエチルエーテル等との混合溶媒を使用するのが好ましく、還元剤としてアルミニウムリチ
15 ウム水素化物を用いる場合は、ジエチルエーテル、THF等のエーテル類を用いるのが好ましい。上記還元剤の使用量は、化合物(1d)に対して少なくとも等モル量程度とするのがよい。反応は、0℃～室温付近の温度下に約30分～3時間程度を要して行ない得る。

20 かくして得られる化合物(7)のアルカノイル化反応は、無溶媒又はピリジン、ルチジン、DMF、DMA等の不活性溶媒中、アルカノイル化剤を用いて実施できる。

アルカノイル化剤としては、例えば無水酢酸、無水プロピオン酸、無水酪酸、無水吉草酸、無水ヘキサン酸、無水ヘプタン酸等の酸無水物を使用できる。之等は通常化合物(7)に対して1~10倍当量で利用できる。反応条件は、化合物(7)の7位のヒドロキシル基がアルカノイル化されないように、0℃~室温付近の温度及び約30分~2時間程度の時間から適宜選択するのが好ましい。

〔反応工程式-3〕

10

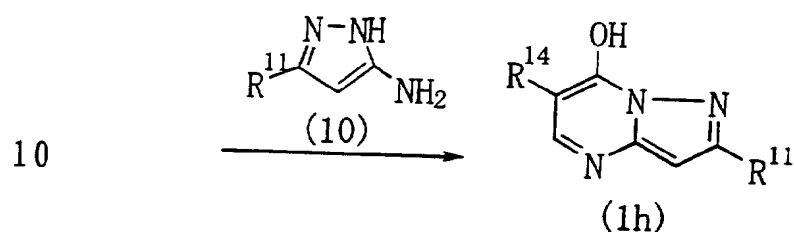
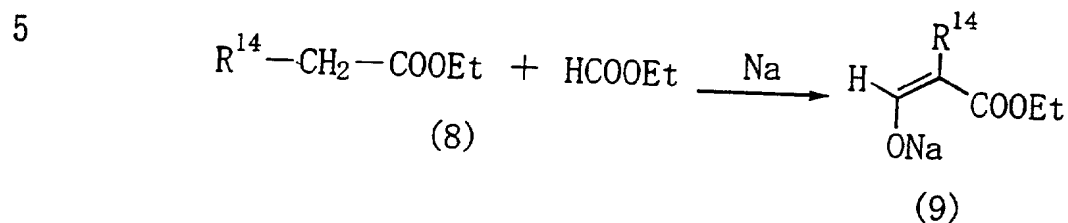


15 〔式中、 R^{11} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 及びAは前記に同じ。
 R^{2b} はハロゲン原子を示す。〕

反応工程式-3に示す化合物(1f)のハロゲン化反応は、ジメトキシエタン、ジメトキシエタン-水、ベンゼン、四塩化炭素等の不活性溶媒中、N-ブロモコハク酸イミド(NBS)、N-クロロコハク酸イミド(NCS)、臭素等のハロゲン化剤を用いて実施できる。ハロゲン化剤の使用量は、化合物(1f)に対して1当

量～少過剰量程度とするのが一般的であり、反応は 0℃～室温付近の温度条件下に、約 0.5～5 時間を要して行ない得る。

〔反応工程式－４〕



〔式中、R¹¹及びR¹⁴は前記に同じ。〕

反応工程式－４に示すように、化合物（８）とギ酸エチルとの反応により、化合物（９）を得ることができる。

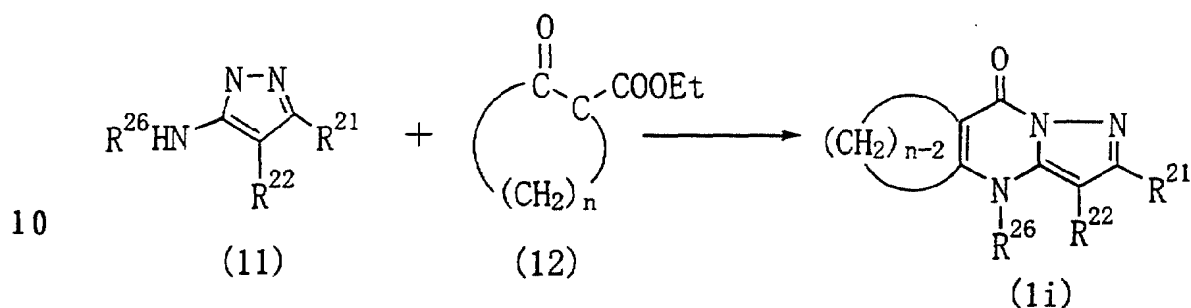
15 該反応は、メタノール、エタノール、ｔ－ブタノール、ベンゼン、キシレン、トルエン、ジクロロメタン、クロロホルム、酢酸、メタノール－水混液等の不活性溶媒中、化合物（８）に対して等モル量～少過剰量のNaの存在下に、化合物（８）に対して等モル量～少過剰量のギ酸エチルを用いて、通常室温付近の温度下に、約 0.5～

20 20 時間程度を要して行ない得る。

続いて、反応系内にアミノピラゾール（１０）のエタ

ノール溶液を加えて反応させることにより、所望の化合物 (1 h) を得ることができる。上記アミノピラゾール (10) の使用割合は、化合物 (9) に対して通常等モル～少過剰量とされ、反応は溶媒の還流温度下に 5 時間程度で終了する。

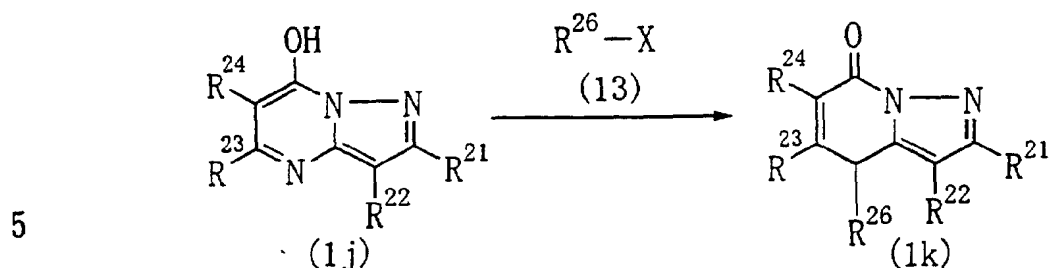
〔反応工程式 - 5〕



〔式中、 R^{21} 、 R^{22} 及び R^{26} は前記に同じ。 n は3～6の整数を示す。〕

反応工程式 - 5 に示す化合物 (11) と化合物 (12) との反応は、酢酸、トルエン等の不活性溶媒中、化合物 (11) に対して等モル～少過剰量の化合物 (12) を用いて、100℃程度の温度下に、3～10時間程度反応させることにより実施され、かくして所望の化合物 (1i) を収得できる。

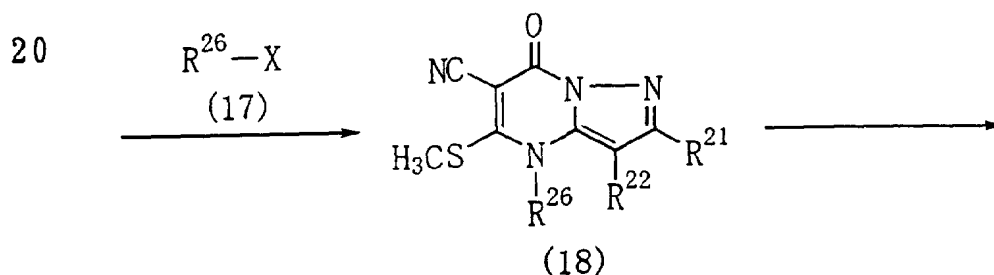
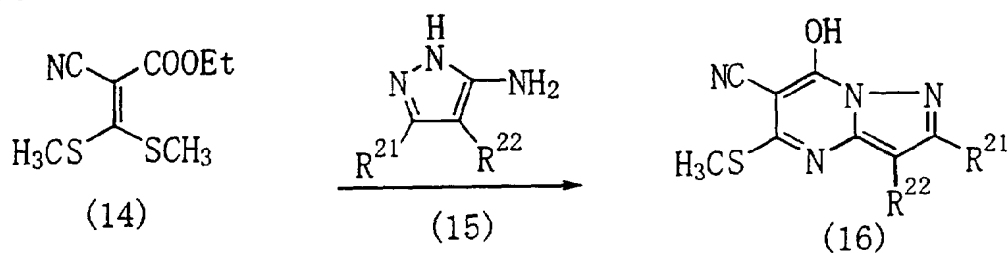
〔反応工程式 - 6〕

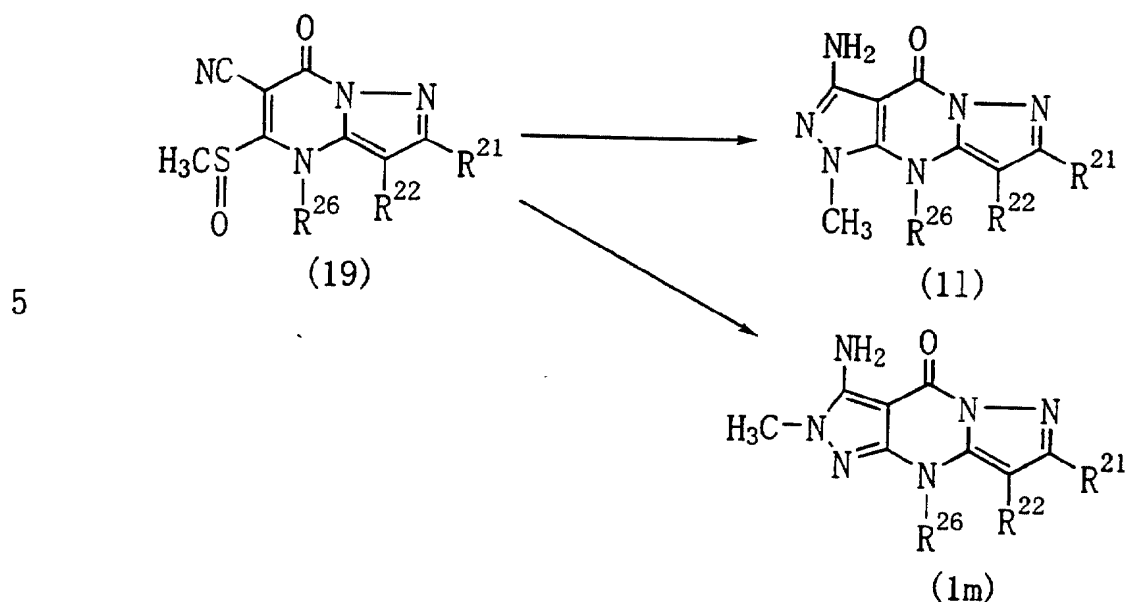


〔式中、 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} 、 R^{24} 、 R^{26} 及び X は前記に同じ。〕

反応工程式 - 6 に示す化合物 (1j) と化合物 (13) 10
との反応は、DMF 中、等モル～少過剰量の K_2CO_3 の存在下、化合物 (1j) に対して等モル～少過剰量の化合物 (13) を用いて、 60°C 付近の温度下に 4 ～ 10 時間程度を要して実施され、かくして所望の化合物 (1k) を収得できる。

15 〔反応工程式 - 7〕





10 [式中、 R^{21} 、 R^{22} 及び R^{26} は前記に同じ。]

反応工程式 - 7 に示す方法によれば、化合物 (1 4) と化合物 (1 5) とを反応させて化合物 (1 6) を得、これに化合物 (1 7) を反応させて化合物 (1 8) とし、これに MCPBA を反応させて化合物 (1 9) とし、更にこれに MeNHNH₂ を反応させることにより、所望の化合物 (1 1) 及び化合物 (1 m) をそれぞれ得ることができる。

15

各反応は、それぞれ以下の如くして実施される。即ち化合物 (1 4) と化合物 (1 5) との反応は、DMF 中、化合物 (1 4) に対して等モル～少過剰量の K₂CO₃ を用いて、150℃ 付近で 3 時間程度を要して実施される。

20

化合物 (1 6) と化合物 (1 7) との反応は、前記し

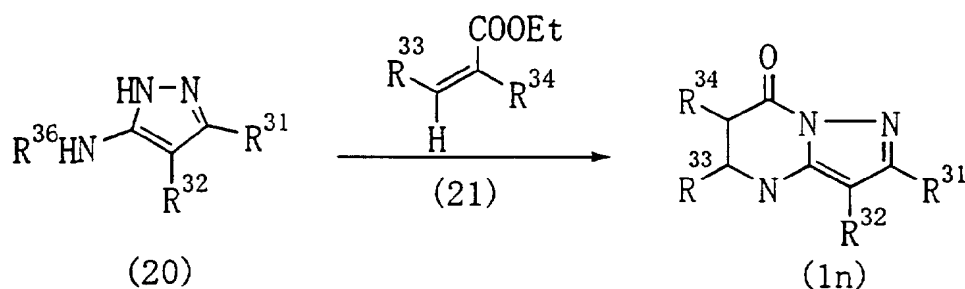
た反応工程式－６に示す化合物（１ｊ）と化合物（１３）との反応と同様にして実施できる。

化合物（１８）とＭＣＰＢＡとの反応は、化合物（１８）に対して等モル量程度のＭＣＰＢＡを用いて、
 5 塩化メチレン、クロロホルム等の適当な溶媒中で、０℃付近にて３時間程度を要して実施される。

化合物（１９）とMeNHNH₂との反応は、例えばエタノール中、化合物（１９）に対して等モル量程度のトリエチルアミン及び２．５倍モル量程度のMeNHNH₂
 10 を用いて実施できる。尚、ここで、温度６０℃、３０分間程度の反応によれば、化合物（１１）が選択的に得られ、温度１００℃、２０分間程度の反応によれば、化合物（１ｍ）が主として得られる。

〔反応工程式－８〕

15



20 〔式中、R³¹、R³²、R³³、R³⁴及びR³⁶は前記に同じ。〕

反応工程式－８に示す化合物（２０）と化合物（２１）との反応は、エタノール等の不活性溶媒中、化合物

(20) に対して等モル～少過剰量の化合物(21)を用いて、室温付近の温度下に、48時間程度反応させることにより実施され、かくして所望の化合物(1n)を収得できる。

- 5 本発明有効成分化合物中には、医薬的に許容させる酸付加塩とすることができるものもあり、之等の塩も本発明有効成分化合物に包含される。上記酸付加塩を形成させ得る酸としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸等の無機酸、シュウ酸、フマル酸、マレイン酸、酒石酸、ク
10 エン酸等の有機酸を例示でき、この酸付加塩の形成反応は常法に従うことができる。

- 上記それぞれの工程により得られる目的化合物は、通常の分離、精製手段により容易に単離することができる。該単離手段としては、一般に慣用される各種の手段のい
15 ずれをも採用することができ、その例としては、例えば、吸着クロマトグラフィー、プレパラティブ薄層クロマトグラフィー、再結晶、溶媒抽出等を例示できる。

- 尚、上記一般式(1)～一般式(3)で表わされる本発明有効成分化合物中の一部には、炭素原子を不斉中心
20 とする光学異性体が存在し、本発明有効成分化合物はかかる異性体形態(ラセミ体、R体及びS体)のいずれの形態をとることもできる。また、本発明有効成分化合物

中には一部、シス、トランス異性体構造をとるものも含まれ、本発明鎮痛剤は当然に之等の異性体を有効成分とすることもできる。

本発明鎮痛剤は、通常上記有効成分化合物と共に製剤担体を用いて一般的な医薬製剤組成物の形態とされ実用される。該製剤担体としては製剤の使用形態に応じて、通常使用される充填剤、増量剤、結合剤、付湿剤、崩壊剤、表面活性剤、滑沢剤等の希釈剤あるいは賦形剤を例示でき、これらは得られる製剤の投与単位形態に応じて適宜選択使用される。

本発明鎮痛剤の投与単位形態としては、各種の形態が治療目的に応じて選択でき、その代表的なものとしては錠剤、丸剤、散剤、液剤、懸濁剤、乳剤、顆粒剤、カプセル剤、坐剤、注射剤（液剤、懸濁剤等）、軟膏剤等が挙げられる。

錠剤の形態に成形するに際しては、上記製剤担体として例えば乳糖、白糖、塩化ナトリウム、ブドウ糖、尿素、デンプン、炭酸カルシウム、カオリン、結晶セルロース、ケイ酸、リン酸カリウム等の賦形剤、水、エタノール、プロパノール、単シロップ、ブドウ糖液、デンプン液、ゼラチン溶液、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、ポリビニル

ピロリドン等の結合剤、カルボキシメチルセルロースナトリウム、カルボキシメチルセルロースカルシウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、乾燥デンプン、アルギン酸ナトリウム、カンテン末、ラミナラン末、炭酸水素ナトリウム、炭酸カルシウム等の崩壊剤、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸モノグリセリド等の界面活性剤、白糖、ステアリン、カカオバター、水素添加油等の崩壊抑制剤、第4級アンモニウム塩基、ラウリル硫酸ナトリウム等の吸収促進剤、グリセリン、デンプン等の保湿剤、デンプン、乳糖、カオリン、ベントナイト、コロイド状ケイ酸等の吸着剤、精製タルク、ステアリン酸塩、ホウ酸末、ポリエチレングリコール等の滑沢剤等を使用できる。

15 更に錠剤は必要に応じ通常の剤皮を施した錠剤、例えば糖衣錠、ゼラチン被包錠、腸溶被錠、フィルムコーティング錠あるいは二重錠、多層錠とすることができる。

丸剤の形態に成形するに際しては、製剤担体として例えばブドウ糖、乳糖、デンプン、カカオ脂、硬化植物油、カオリン、タルク等の賦形剤、アラビアゴム末、トラガント末、ゼラチン、エタノール等の結合剤、ラミナラン、カンテン等の崩壊剤等を使用できる。

坐剤の形態に成形するに際しては、製剤担体として例えばポリエチレングリコール、カカオ脂、高級アルコール、高級アルコールのエステル類、ゼラチン、半合成グリセライド等を使用できる。カプセル剤は常法に従い通常本発明の有効成分化合物を上記で例示した各種の製剤担体と混合して硬質ゼラチンカプセル、軟質カプセル等に充填して調整される。

本発明薬剤が液剤、乳剤、懸濁剤等の注射剤として調製される場合、之等は殺菌され且つ血液と等張であるのが好ましく、之等の形態に成形するに際しては、希釈剤として例えば水、エチルアルコール、マクロゴール、プロピレングリコール、エトキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類等を使用できる。尚、この場合等張性の溶液を調整するに十分な量の食塩、ブドウ糖あるいはグリセリンを本発明薬剤中に含有させてもよく、また通常の溶解補助剤、緩衝剤、無痛化剤等を添加してもよい。

更に、本発明薬剤中には、必要に応じて着色剤、保存剤、香料、風味剤、甘味剤等や他の医薬品を含有させることもできる。

ペースト、クリーム、ゲル等の軟膏剤の形態に成形す

るに際しては、希釈剤として例えば白色ワセリン、パラフィン、グリセリン、セルロース誘導体、ポリエチレングリコール、シリコン、ベントナイト等を使用できる。

- 本発明薬剤中に含有されるべき一般式(1)～(3)
5 で表わされる有効成分化合物の量は、特に限定されず広範囲より適宜選択されるが、通常医薬製剤中に約1～70重量%程度含有されるものとするのがよい。

- 上記医薬製剤の投与方法は特に制限がなく、各種製剤形態、患者の年齢、性別その他の条件、疾患の程度等に応じて決定される。例えば錠剤、丸剤、液剤、懸濁剤、
10 乳剤、顆粒剤及びカプセル剤は経口投与され、注射剤は単独で又はブドウ糖、アミノ酸等の通常の補液と混合して静脈内投与され、更に必要に応じ単独で筋肉内、皮内、皮下もしくは腹腔内投与され、坐剤は直腸内投与される。

- 上記医薬製剤の投与量は、その用法、患者の年齢、性別その他の条件、疾患の程度等により適宜選択されるが、通常有効成分である本発明化合物の量が1日当たり体重1
15 kg当たり約0.5～20mg程度、好ましくは1～10mg程度とするのがよく、該製剤は1日に1～4回に分けて投与することができる。
20

発明を実施するための最良の形態

以下、本発明を更に詳しく説明するため、本発明有効

成分化合物の製造のための原料化合物の製造のための参考例及び本発明有効成分化合物の製造例を挙げる。

製造例 1

5-n-ブチル-7-ヒドロキシピラゾロ〔1, 5-a〕

5 ピリミジンの製造

3-アミノピラゾール 100 g と 3-オキソヘプタン酸メチルエステル 190 g のトルエン 120 ml 懸濁液を 100℃ で 3 時間加熱還流した。冷後、トルエンを減圧留去し、残渣にジエチルエーテルを加え、析出した結晶を濾取し、ジエチルエーテル及びアセトニトリルで順次洗浄して、5-n-ブチル-7-ヒドロキシピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジンの無色結晶 184 g を得た。得られた化合物の構造及び融点を後記第 1 表に示す。

製造例 2 ~ 4 2

15 製造例 1 と同様にして、第 1 表に示す各化合物を得た。得られた各化合物の構造及び融点又は NMR データを第 1 表に併記する。

参考例 1

5-n-ブチル-7-クロロピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジンの製造

上記製造例 1 で得られた結晶 40 g のトルエン 400 ml 懸濁液に、オキシ塩化リン 80 ml 及びトリエチル

アミン 44 ml を加え、4 時間加熱還流した。反応終了後、減圧濃縮し、残渣を氷水中に注ぎ、混合物を酢酸ナトリウムで中和し、酢酸エチルで抽出し、有機層を集めた。これを飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：酢酸エチル：n-ヘキサン = 1 : 9）で精製して、目的化合物の淡黄色状物 41 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (δ : ppm) [CDCl_3]

0.96 (3H, t, $J = 7.3$), 1.4 - 1.5 (2H, m), 1.7 - 1.8 (2H, m), 2.83 (2H, t, $J = 7.8$), 6.69 (1H, d, $J = 2.3$), 6.86 (1H, s), 8.17 (1H, d, $J = 2.3$)。

上記と同様にして、下記各化合物を製造した。

(1) 7-クロロ-5-メチルピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン

油状物

$^1\text{H-NMR}$ (δ : ppm) [CDCl_3]

2.61 (3H, s), 6.67 (1H, d, $J = 2.5$), 6.86 (1H, s), 8.17 (1H, d, $J = 2.5$)

(2) 5-n-ブチル-7-クロロ-2-メチルピラゾロ
[1, 5-a]ピリミジン

油状物

$^1\text{H-NMR}$ (δ : ppm) [CDCl_3]

5 0.96 (3H, t, $J = 7.4$), 1.3-1.5
(2H, m), 1.7-1.8 (2H, m), 2.55
(3H, s), 2.79 (2H, t, $J = 7.7$),
6.46 (1H, s), 6.76 (1H, s)

(3) 7-クロロ-5-フェニルピラゾロ [1, 5-a]

10 ピリミジン

結晶

$^1\text{H-NMR}$ (δ : ppm) [CDCl_3]

6.81 (1H, d, $J = 2.3$), 7.40 (1H,
s), 7.4~7.6 (3H, m), 8.0~8.1
15 (2H, m), 8.21 (1H, d, $J = 2.3$)

(4) 7-クロロ-5-シクロペンチルピラゾロ [1, 5
-a]ピリミジン

油状物

$^1\text{H-NMR}$ (δ : ppm) [CDCl_3]

20 1.6~1.9 (6H, m), 2.0~2.2 (2H,
m), 3.1~3.3 (1H, m), 6.68 (1H,
d, $J = 2.0$), 6.87 (1H, s), 8.16

(1 H, d, $J = 2.0$)

(5) 7-クロロ-5-シクロヘキシルピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン

油状物

5 $^1\text{H-NMR}$ (δ : ppm) [CDCl_3]

1.2 ~ 1.6 (5 H, m), 1.7 ~ 2.1 (5 H, m), 2.7 ~ 2.8 (1 H, m), 6.69 (1 H, d, $J = 2.5$), 6.88 (1 H, s), 8.16 (1 H, d, $J = 2.5$)

10 (6) 7-クロロ-5-(3, 5-ジメチルフェニル)ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン

結晶

$^1\text{H-NMR}$ (δ : ppm) [CDCl_3]

2.41 (6 H, s), 6.81 (1 H, d, $J = 2.5$), 7.14 (1 H, s), 7.40 (1 H, s), 7.67 (2 H, s), 8.20 (1 H, d, $J = 2.5$)

(7) 7-クロロ-5-(3, 5-ジメトキシフェニル)ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン

20 結晶

$^1\text{H-NMR}$ (δ : ppm) [CDCl_3]

3.89 (6 H, s), 6.60 (1 H, t, $J =$

2. 5), 6. 82 (1 H, d, $J = 2.5$),
 7. 21 (2 H, d, $J = 2.5$), 7. 39 (1 H,
 s), 8. 22 (1 H, d, $J = 2.5$)

(8) 7-クロロ-5-(3, 4, 5-トリメトキシフェ

5 ニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン

結晶

$^1\text{H-NMR}$ (δ : ppm) [CDCl_3]

3. 94 (3 H, s), 4. 00 (6 H, s),
 6. 81 (1 H, d, $J = 2.5$), 7. 31 (2 H,
 10 s), 7. 38 (1 H, s), 8. 22 (1 H, d, J
 $= 2.5$)

(9) 7-クロロ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピラゾ
 ロ[5, 1-b]キナゾリン

結晶

15 $^1\text{H-NMR}$ (δ : ppm) [CDCl_3]

1. 8 ~ 2. 0 (4 H, m), 2. 8 ~ 3. 0 (4 H,
 m), 6. 61 (1 H, d, $J = 2.3$), 8. 10
 (1 H, d, $J = 2.3$)

参考例 2

20 7-クロロ-5-(3-アセトキシブチル)ピラゾロ
 [1, 5-a]ピリミジンの製造

工程(1)

3-アミノピラゾール 0.9 g 及び 2-メチル- β -オキソ-1, 3-ジオキサラン-2-ペンタン酸メチルエステル 1.9 g を用い、参考例 1 の工程 (1) と同様に
5 して、7-ヒドロキシ-5-〔2-(2-メチル-1, 3-ジオキサラン-2-イル)エチル〕ピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジンの無色結晶 1.85 g を得た。

工程 (2)

上記工程 (1) で得られた化合物 2.2 g を酢酸-水
(4 : 1) 500 ml に溶解し、50℃で3日間攪拌し
10 た。反応終了後、減圧濃縮し、残留する酢酸-水をベンゼンと共沸留去し、残渣をエタノール-n-ヘキサンで再結晶して、7-ヒドロキシ-5-(3-オキソブチル)ピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジンの無色結晶 1.1 g を得た。

15 工程 (3)

工程 (2) で得られた化合物 5.7 g をメタノール
120 ml に溶かし、氷冷下、水素化硼素ナトリウム
0.53 g を加え、0℃で2時間攪拌した。反応終了後、希塩酸を滴下して酸性とし、クロロホルムで抽出した。
20 有機層を集めて飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をエタノール-n-ヘキサンより再結晶して、7-ヒドロキシ-5-(3-ヒ

ドロキシブチル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジンの
無色結晶 4. 16 g を得た。

工程 (4)

工程 (3) で得られた結晶 4. 16 g を無水酢酸 40
5 ml 及びピリジン 40 ml に溶かし、室温で 30 分間攪
拌した。反応終了後、減圧濃縮し、残渣をメタノール-
ジエチルエーテルより再結晶して、5 - (3 - アセトキ
シブチル) - 7 - ヒドロキシピラゾロ [1, 5 - a] ピ
リミジンの無色結晶 4. 2 g を得た。

10 工程 (5)

工程 (4) で得られた化合物を、参考例 1 の工程 (2)
と同様にして処理して、目的化合物を淡黄色油状物とし
て得た。

$^1\text{H-NMR}$ (δ : ppm) [CDCl_3]

15 1. 30 (3 H, t, $J = 6.4$), 2. 03 (3 H,
s), 2. 0 - 2. 1 (2 H, m), 2. 8 - 2. 9
(2 H, m), 5. 0 - 5. 1 (1 H, m), 6. 70
(1 H, d, $J = 2.0$), 6. 87 (1 H, s),
8. 18 (1 H, d, $J = 2.0$)

20 製造例 4 3

5 - メチル - 7 - メトキシピラゾロ [1, 5 - a] ピリ
ミジンの製造

60%水素化ナトリウム0.40gのDMF10ml懸濁液にメタノール5mlを加え、次いでこれに5-メチル-7-クロロピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン1gのDMF5ml溶液を0℃で滴下し、室温で2時間攪拌した。反応液を氷水中に移し、析出した結晶を濾取し、ジエチルエーテルより再結晶して、目的化合物の無色結晶0.40gを得た。得られた化合物の構造及び融点を第1表に示す。

製造例 4 4 ~ 7 6

- 10 製造例 4 3 と同様にして第 1 表に示す各化合物を得た。得られた各化合物の構造及び融点を第 1 表に併記する。

製造例 7 7

3-ブロモ-5-n-ブチル-7-(4-ピリジルメトキシ)ピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジンの製造

- 15 5-n-ブチル-7-(4-ピリジルメトキシ)ピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン0.5gのDME-水(3:1、10ml)溶液に、0℃でNBS0.38gを加え、1時間攪拌し、更に室温で2時間攪拌反応させた。反応溶液に水を加え、析出した結晶を濾取して、目的化合物の無色結晶0.6gを得た。得られた化合物の構造及び融点を第1表に示す。

製造例 7 8

5-メチル-2-フェニル-7-ソジウムオキシ-6-
ソジウムオキシカルボニルメチルピラゾロ〔1, 5-a〕
ピリミジンの製造

6-エトキシカルボニルメチル-7-ヒドロキシ-5
5-メチル-2-フェニルピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミ
ジン3. 2 gのエタノール60 ml溶液に、水酸化ナト
リウム1. 3 gの水25 ml溶液を加え、室温で3時間
攪拌した。溶媒を留去し、残存する水をエタノールで共
沸留去し、析出した結晶を熱エタノールで洗浄後、濾取
10して、目的化合物の灰白色結晶2. 7 gを得た。得られ
た化合物の構造及び融点を第1表に示す。

製造例 7 9

9-ヒドロキシ-3-(4-フェニルチオ)フェニル-
5, 6, 7, 8-テトラヒドロピラゾロ〔5, 1-b〕
15キナゾリンの製造

3-アミノ-4-(4-フェニルチオ)フェニルピラ
ゾール1. 5 g及びエチル 2-シクロヘキサンカルボ
キシレート1. 1 gの酢酸20 ml溶液を100℃で3
時間攪拌した。反応液を室温に放冷後、溶媒を留去し、
20粗結晶をクロロホルム-メタノール-ジエチルエーテル
より再結晶して、目的化合物の微黄色結晶1. 8 gを得
た。得られた化合物の構造及び融点を第1表に示す。

製造例 8 0

製造例 7 9 と同様にして、第 1 表に No. 8 0 として示す構造及び物性の化合物を得た。

製造例 8 1

- 5 4 - (4 - フェニルチオ) ベンジル - 7 - オキソ - 4 ,
7 - ジヒドロピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジンの製造
7 - ヒドロキシピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン
1. 3 g の D M F 3 0 m l 溶液に、炭酸カリウム 1. 5
g 及び 4 - フェニルチオベンジルクロライド 2. 8 g を
10 加え、6 0 ° C で 4 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチ
ルで希釈し、水及び飽和食塩水で洗浄後、溶媒を留去し
て得られる粗結晶を酢酸エチルより再結晶して、目的化
合物の無色結晶 1. 4 g を得た。得られた化合物の構造
及び融点を第 1 表に示す。

15 製造例 8 2 ~ 8 6

製造例 8 1 と同様にして、第 1 表に No. 8 2 ~ 8 6 と
して示す各構造及び物性の化合物を得た。

製造例 8 7

- 4 H - 3 - アミノ - 1 , 9 - ジヒドロ - 9 - エチル - 1
20 - メチル - ジピラゾロ [1 , 5 - a : 3 ' , 4 ' - d]
ピリミジン - 4 - オンの製造

4 - エチル - 5 - メタンスルフィニル - 7 - オキソ -

4, 7-ジヒドロ-ピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン-6-カルボニトリル 3. 2 g のエタノール 100 ml 溶液に、トリエチルアミン 1. 44 g 及びメチルヒドラジン 1. 44 g を加え、60 °C で 30 分間攪拌した。反応溶液を冷却し、析出した結晶を濾取し、エタノール、メタノール及びジエチルエーテルで順次洗浄して、目的化合物の無色結晶 1. 9 g を得た。得られた化合物の構造及び融点を第 1 表に示す。

製造例 8 8

10 6-シアノ-2-(N-メチルピロリル)-7-オキソ-5-(n-プロピル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジンの製造

2-(N-メチルピロリル)アミノピラゾール 8 g 及びエチル-2-シアノ-2-ヘキセノエート 8. 5 g のエタノール 50 ml 溶液を室温で 2 日間攪拌した。反応溶液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 = クロロホルム : メタノール = 50 : 1 → 30 : 1）で精製し、ジエチルエーテル-n-ヘキサンより再結晶して、目的化合物の無色結晶 5. 6 g を得た。得られた化合物の構造及び融点を第 1 表に示す。

製造例 8 9

4H-3-アミノ-2, 9-ジヒドロ-9-エチル-2

ーメチルージピラゾロ〔1, 5-a : 3', 4'-d〕

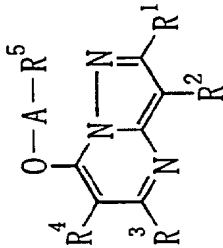
ピリミジンー4-オンの製造

4-エチル-5-メタンスルフィニル-7-オキソー
4, 7-ジヒドロ-ピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン
5 - 6-カルボニトリル 3. 25 g のエタノール 60 ml
溶液に、トリエチルアミン 1. 44 g 及びメチルヒドラ
ジン 1. 44 g を加え、室温で 10 分間、次いで 100
℃で 20 分間攪拌した。反応溶液を氷冷し、析出した結
晶を濾取し、エタノール、メタノール及びジエチルエー
10 テルで順次洗浄して、目的化合物の無色結晶 1. 2 g を
得た。得られた化合物の構造及び融点を第 1 表に示す。

15

20

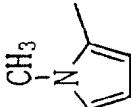
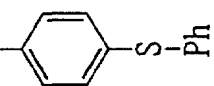
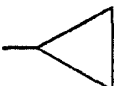
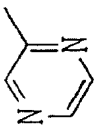

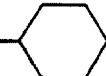
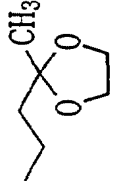
第 1 表



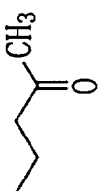
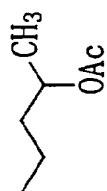




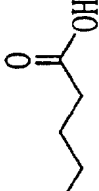
Me = メチル基、Et = エチル基、n-Bu = n-ブチル基、Ph = フェニル基、Ac = アセチル基

No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	A	融点(°C) (再結晶溶媒)
1	H	H	n-Bu	H	H	単結合	172~174
2			H	COOH	H	単結合	300以上
3		H	Me	H	H	単結合	280以上
4		H	Me	H	H	単結合	280以上 (クロロホルム-メタノール -ヘキサン)
5	Ph	H	Me	-CH ₂ -COOEt	H	単結合	241-243

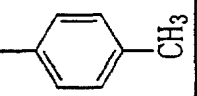
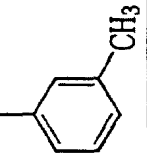
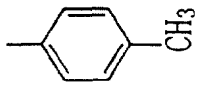

第1表 (続き)

No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	A	融点(°C) (再結晶溶媒)
6		H	Me	H	H	単結合	280以上
7	H			H	H	単結合	238-241 (クロロホルム- ジエチルエーテル)
8		H	Me	H	H	単結合	280以上 (ジクロロメタン- メタノール-ヘキサン)
9	H	H		H	H	単結合	192-194
10	H	H		H	H	単結合	259-261
11	H	H		H	H	単結合	NMR(1)

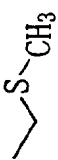
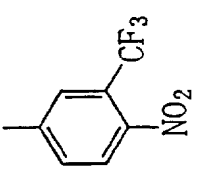
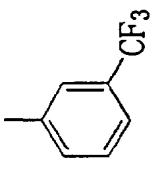

第1表 (続き)

No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	A	融点(°C) (再結晶溶媒)
12	H	H		H	H	単結合	172-174
13	H	H		H	H	単結合	151-153 (メタノール-ジエチル エーテル)
14	H	H		H	H	単結合	NMR(2)
15	H	H		H	H	単結合	155-157
16	H	H		H	H	単結合	154-156 (クロロホルム-ジエチル エーテル)
17	H	H		H	H	単結合	164-166 (メタノール-ジエチル エーテル)
18	H	H		H	H	単結合	231-232

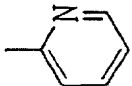
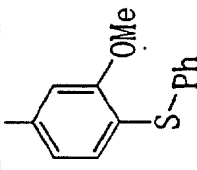
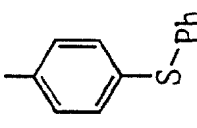
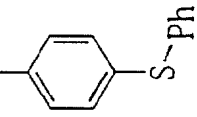

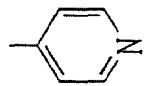
第1表 (続き)

No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	A	融点(°C) (再結晶溶媒)
19	H	H		H	H	単結合	280以上 (メタノール)
20	H	H		H	H	単結合	235-237 (クロロホルム-メタノール -ジエチルエーテル)
21	H	Ph	H	-COOEt	H	単結合	275以上(分解)
22	H	Ph	Me	H	H	単結合	260以上(分解) (エタノール)
23		Ph	Me	H	H	単結合	280以上
24	Ph	H	Me	 COOEt	H	単結合	254-256

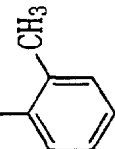
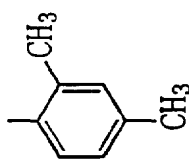
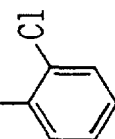
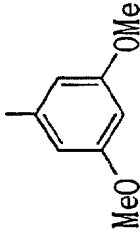
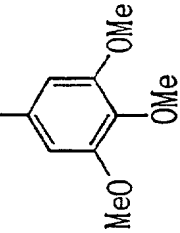
第1表 (続き)

No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	A	融点(°C) (再結晶溶媒)
25	Ph	H		H	H	単結合	248-250
26	H		H	NO ₂	H	単結合	281-283
27	H		H	H	H	単結合	280以上 (クロホルム-メタノール -ジエチルエーテル)
28	H	H	H	H	H	単結合	280以上
29	Ph	H		H	H	単結合	300以上
30	Ph	H	Me	Cl	H	単結合	300以上

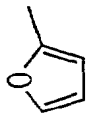
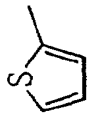

第1表 (続き)

No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	A	融点(°C) (再結晶溶媒)
31			Me	H	H	単結合	280以上 (ジクロロメタン-メタノール)
32	H		Ph	H	H	単結合	253-255 (クロロホルム-メタノール-ジエチルエーテル)
33		H		H	H	単結合	284 (分解) (クロロホルム-メタノール)
34		H	CF ₃	H	H	単結合	300以上 (ジクロロメタン-メタノール)

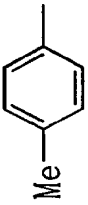
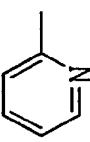
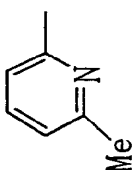
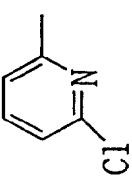
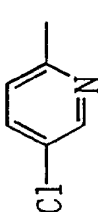
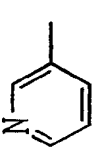
第1表 (続き)

No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	A	融点 (°C) (再結晶溶媒)
35	H	H		H	H	単結合	NMR (3)
36	H	H		H	H	単結合	NMR (4)
37	H	H		H	H	単結合	NMR (5)
38	H	H		H	H	単結合	NMR (6)
39	H	H		H	H	単結合	NMR (7)

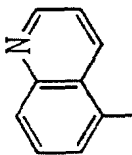
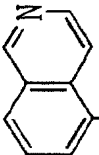
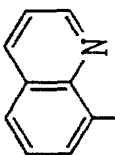
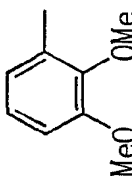
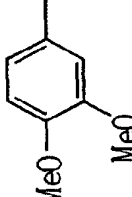
第1表 (続き)

No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	A	融点(°C) (再結晶溶媒)
40	H	H		H	H	単結合	NMR (8)
41	H	H		H	H	単結合	NMR (9)
42	H	H		H	H	単結合	NMR (10)
43	H	H	Me	H	Me	単結合	123~125 (ジエチルエーテル)
44	H	H	n-Bu	H	Me	単結合	61~63 (ジエチルエーテル)
45	H	H	Me	H	Et	単結合	148~150 (ジエチルエーテル)
46	H	H	n-Bu	H	Et	単結合	76~77 (n-ヘキサン)

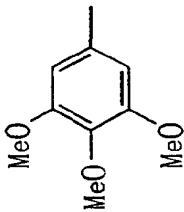
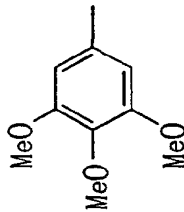
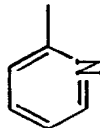
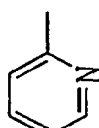
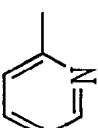
第1表 (続き)

No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	A	融点(°C) (再結晶溶媒)
47	H	H	n-Bu	H	Ph	単結合	61~62 (n-ヘキサン)
48	H	H	n-Bu	H		単結合	78~80
49	H	H	n-Bu	H		単結合	46~48 (n-ヘキサン)
50	H	H	n-Bu	H		単結合	60~62 (n-ヘキサン)
51	H	H	n-Bu	H		単結合	74~76 (ジエチルエーテル-n-ヘキサン)
52	H	H	n-Bu	H		単結合	95~97 (酢酸エチル-n-ヘキサン)
53	H	H	n-Bu	H		単結合	58~60 (酢酸エチル-n-ヘキサン)

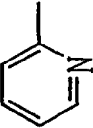
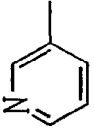
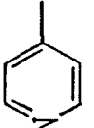
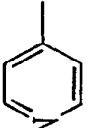
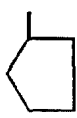
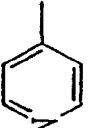
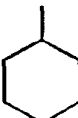
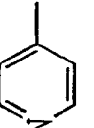
第1表 (続き)

No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	A	融点(°C) (再結晶溶媒)
54	H	H	n-Bu	H		単結合	112~114 (酢酸エチル-n-ヘキサン)
55	H	H	n-Bu	H		単結合	91~93 (酢酸エチル-n-ヘキサン)
56	H	H	n-Bu	H		単結合	87~89 (酢酸エチル-n-ヘキサン)
57	H	H	n-Bu	H		-CH ₂ -	95~97 (酢酸エチル-n-ヘキサン)
58	H	H	n-Bu	H		-CH ₂ -	95~98 (ジエチルエーテル-n-ヘキサン)

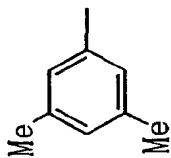
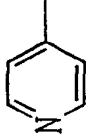
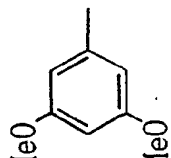
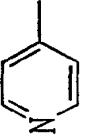
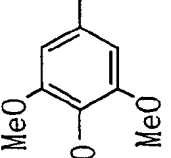
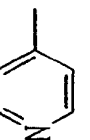

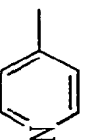
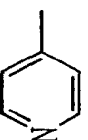
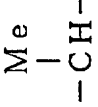
第1表 (続き)

No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	A	融点 (°C) (再結晶溶媒)
59	H	H	n-Bu	H		-CH ₂ -	100~103 (酢酸エチル-n-ヘキサン)
60	Me	H	n-Bu	H		-CH ₂ -	113~116 (ジエチルエーテル-n-ヘキサン)
61	H	H	Me	H		-CH ₂ -	144~146 (分解) (ジクロロメタン-ジエチルエーテル)
62	H	H	n-Bu	H		-CH ₂ -	70~72 (ジエチルエーテル-n-ヘキサン)
63	H	H	Ph	H		-CH ₂ -	135~137 (分解) (ジクロロメタン-n-ヘキサン)

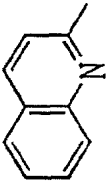
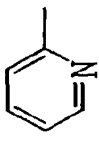
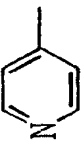
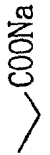
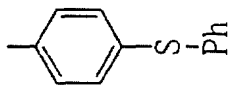

第1表 (続き)

No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	A	融点(°C) (再結晶溶媒)
64	H	H	n-Bu	H		Me -CH-	61~63 (ジエチルエーテル-n- ヘキサン)
65	H	H	n-Bu	H		-CH ₂ -	136~138 (分解) (ジクロロメタン-n- ヘキサン)
66	H	H	n-Bu	H		-CH ₂ -	177~178 (分解)
67	Me	H	n-Bu	H		-CH ₂ -	126~128 (酢酸エチル-n-ヘキサン)
68	H	H		H		-CH ₂ -	138~140 (ジクロロメタン-n- ヘキサン)
69	H	H		H		-CH ₂ -	141~143 (N,N-ジメチルホルム アミド-水)

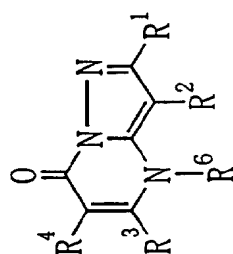
第1表 (続き)

No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	A	融点 (°C) (再結晶溶媒)
70	H	H		H		-CH ₂ -	145~147 (酢酸エチル-n-ヘキサン)
71	H	H		H		-CH ₂ -	172~174 (酢酸エチル-n-ヘキサン)
72	H	H		H		-CH ₂ -	180~182 (酢酸エチル-n-ヘキサン)
73	H	H				-CH ₂ -	110~112 (酢酸エチル-n-ヘキサン)
74	H	H	n-Bu	H			60~62 (ジエチルエーテル-n-ヘキサン)

第1表 (続き)

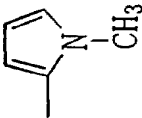
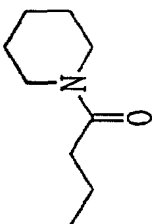
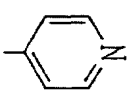

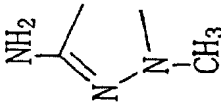
No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	A	融点(°C) (再結晶溶媒)
75	H	H	n-Bu	H		-CH ₂ -	75~77 (ジエチルエーテル-n-ヘキサン)
76	H	H	n-Bu	H		-C ₃ H ₆ -	55~58 (ジエチルエーテル-n-ヘキサン)
77	H	Br	n-Bu	H		-CH ₂ -	157~159 (1,2-ジメトキシエタン-水)
78	Ph	H	CH ₃		Na	単結合	280以上
79	H				H	単結合	271-272 (クロロホルム-メタノール-ジエチルエーテル)

第 1 表 (続き)

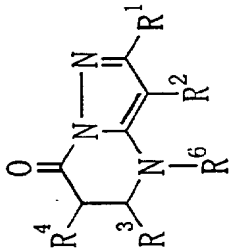


No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁶	融点(°C) (再結晶溶媒)
80	Ph	H			Et	258-260 (ジクロロメタン-ヘキサン)
81	H	H	H	H		155-157
82		H	Me	H	-COOCH ₃	168-170
83		H	H	H		86-87

第1表 (続き)

No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁶	融点(°C) (再結晶溶媒)
84		H	H	H		90-92
85	H	H	OH	CN	Et	280以上
86		H	H	H		224-230 (クロロホルム-ジエチルエーテル)
87	H	H			Et	NMR(11)

第 1 表 (続き)



No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁶	融 点(°C) (再結晶溶媒)
88		H		CN	H	140-142 (エーテル-ヘキサン)
89	H	H			Et	NMR(12)

第 1 表 (続 き)

5

10

15

20

No.	N M R (δ , p p m)	
11	N M R (1) C D C l ₃	1.31(3H, s), 2.12(2H, t, J=7.4), 2.84(2H, t, J=7.4), 3.95(4H, m), 6.17(1H, d, J=2.0), 7.82(1H, d, J=2.0)
14	N M R (2) C D C l ₃	1.24(3H, t, J=6.9), 3.60(2H, t, J=6.9), 4.50(2H, s), 5.81(1H, s), 6.15(1H, d, J=2.0), 7.81(1H, d, J=2.0)
35	N M R (3) D M S O - d ₆	2.34(3H, s), 5.68(1H, s), 6.15 (1H, d, J=2.0), 7.3-7.5(4H, m), 7.90(1H, d, J=2.0), 12.3-12.7 (1H, brs)
36	N M R (4) D M S O - d ₆	2.37(3H, s), 2.42(3H, s), 5.72 (1H, s), 6.22(1H, d, J=2.0), 7.2-7.3(2H, m), 7.41(1H, d, J= 7.4), 7.97(1H, d, J=2.0), 12.3- 12.9(1H, brs)
37	N M R (5) D M S O - d ₆	5.77(1H, s), 6.20(1H, d, J=2.0), 7.5-7.8(4H, m), 7.94(1H, d, J= 2.0), 12.6-13.0(1H, brs)
38	N M R (6) D M S O - d ₆	3.85(6H, s), 6.13(1H, s), 6.22 (1H, d, J=2.0), 6.72(1H, s), 6.98(2H, s), 7.91(1H, d, J=2.0), 12.3-12.6(1H, brs)

第 1 表 (続 き)

5

10

15

20

No.	N M R (δ , p p m)	
39	N M R (7) D M S O - d ₆	3.74(3H, s), 3.90(6H, s), 6.19 (1H, s), 6.23(1H, s), 7.14(2H, s), 7.91(1H, s), 12.2-12.5(1H, brs)
40	N M R (8) D M S O - d ₆	6.19(1H, s), 6.28(1H, d, J=2.0), 6.87(1H, dd, J=1.5, 4.0), 7.53 (1H, d, J=4.0), 7.95(1H, d, J= 2.0), 8.12(1h, d, J=1.5), 12.1-13.3(1H, brs)
41	N M R (9) D M S O - d ₆	6.09(1H, s), 6.29(1H, d, J=2.0), 7.37(1H, t, J=4.0), 7.97(3H, m), 12.3-13.0(1H, brs)
42	N M R (10) D M S O - d ₆	4.15(2H, s), 5.62(1H, s), 6.14 (1H, d, J=2.0), 7.0-7.1(2H, m), 7.45(1H, d, J=5.0), 7.85(1H, d, J=2.0), 12.1-12.8(1H, brs)
87	N M R (11) D M S O - d ₆	1.20(3H, t, J=6.9), 3.25(3H, s), 4.63(2H, q, J=6.9), 4.98(2H, s), 6.20(1H, d, J=3.5), 8.29(1H, d, J=3.5)
89	N M R (12) D M S O - d ₆	1.11(3H, t, J=6.9), 3.56(3H, s), 4.63(2H, q, J=6.9), 5.32(2H, s), 6.28(1H, d, J=3.5), 8.23(1H, d, J=3.5)

薬理試験例 1

6 週齢 S. D. 系雄性ラット 1 群 7 匹を用い、まず各ラットの左後肢足蹠の疼痛閾値を圧刺激鎮痛効果測定装置（ユニコム社製）を用いて、ランダー・セリット法
5 [Randall, L. O. and Sellitto, J. J., Arch. Int. Pharmacodyn., 111, 409 (1957)] に準じて測定した。得られた値を「前値」とする。

上記前値の測定 1 時間後に、20 % イースト懸濁液を各ラットの左後肢足蹠皮下に 0.1 ml ずつ注射し、実験群には、更に本発明化合物の 5 % アラビアゴム懸濁液を、対照群には 5 % アラビアゴム懸濁液（本発明化合物を含まない）を、それぞれイースト注射直後に、10
10 ml / kg の割合で、経口投与した。

次に、イースト注射より 1 時間毎に、各群ラットの左
15 後肢足蹠の疼痛閾値を上記と同様にして測定して、これを「後値」とした。

各群の測定値（後値）と前値より、疼痛閾値回復率（%）を、次式に従って算出した。

疼痛閾値回復率（%）＝〔（実験群平均後値）－（対照
20 群平均後値）〕／〔（対照群平均前値）－（対照群平均後値）〕×100

得られた結果（最大の回復率）を下記第 2 表に示す。

第 2 表

例 No.	回復率 (%)	投与量 (mg/kg)	測定時 (hr 後)
6 2	8 6. 6	3	3
6 3	6 9. 0	3	1
6 5	9 5. 3	3	3
6 6	9 2. 8	3	4
6 7	6 5. 9	3	4

薬理試験例 2

- 10 6 週齢 S. D. 系雄性ラット 1 群 7 匹を用い、まず各ラットの左後肢足蹠の疼痛閾値を圧刺激鎮痛効果測定装置（ユニコム社製）を用いて、ランダール・セリット法 [Randall, L. O. and Sellitto, J. J., Arch. Int. Pharmacodyn., 111, 409 (1957)] に準じて測定した。得られた値を「前値」とする。

- 15 上記前値の測定 1 時間後に、実験群には、更に本発明化合物の 5 % アラビアゴム懸濁液を、対照群には 5 % アラビアゴム懸濁液（本発明化合物を含まない）を、それぞれ 10 ml / kg の割合で、投与量が 1 mg / kg となるように経口投与し、更にその 1 時間後にサブスタンス P の生理食塩水溶液（25 ng / 0.1 ml）を、各ラットの左後肢足蹠皮下に注射した。

次にサブスタンス P 注射の所定時間後に、各群ラットの左後肢足趾の疼痛閾値を上記と同様にして測定して、これを「後値」とした。

各群の測定値（後値）と前値より、疼痛閾値回復率（％）を、次式に従って算出した。

疼痛閾値回復率（％）＝〔（実験群平均後値）－（対照群平均後値）〕／〔（対照群平均前値）－（対照群平均後値）〕×100

得られた結果（最大の回復率）を下記第3表に示す。

10

15

20

第 3 表

例 No.	回復率 (%)	測定時 (分 後)
1 *	5 0 . 8	1 5
4 6 *	7 7 . 5	1 5
4 9	5 6 . 2	6 0
5 0	5 1 . 5	6 0
5 1	7 5 . 3	6 0
5 2	6 4 . 3	3 0
5 3	5 0 . 4	3 0
5 4	5 4 . 6	1 5
5 5	6 2 . 0	1 5
5 7	6 1 . 0	6 0
5 8	9 0 . 7	3 0
5 9	6 5 . 3	6 0
6 0	4 1 . 0	3 0
6 2	1 0 6 . 7	6 0
6 3	8 4 . 6	6 0
6 4	7 2 . 2	1 5
6 5	7 6 . 9	6 0
6 6	9 4 . 9	1 5
6 7	6 7 . 5	3 0
6 9	8 7 . 4	6 0
7 3	8 5 . 5	3 0
7 4	5 3 . 2	3 0
7 5	5 0 . 4	3 0
7 6	7 2 . 4	6 0

* : 投与量 = 3 m g / g

薬理試験例 3

製造例 1 2、1 8 及び 2 8 で得た化合物の投与量を
1 0 m g / k g とする以外は、薬理試験例 2 と同様にし
て、下記第 4 表に示す結果を得た。

5

第 4 表

例 No.	回復率 (%)	測定時(分後)
1 2	2 6 . 1	1 5
1 8	3 7 . 3	6 0
2 8	2 6 . 6	3 0

10

次に、本発明鎮痛剤の調製例を製剤例として挙げる。

製剤例 1 錠剤の調整

製造例 6 6 で得た化合物のそれぞれ 5 m g を含有する
経口使用のための 1 0 0 0 錠を次の処方により調整した。

15	製造例 6 6 で得た化合物	5 g
	乳糖 (日本薬局方)	5 0 g
	コーンスターチ (日本薬局方)	2 5 g
	結晶セルロース (日本薬局方)	2 5 g
	メチルセルロース (日本薬局方)	1 . 5 g
20	ステアリン酸マグネシウム (日本薬局方)	1 g

即ち、製造例 6 6 で得た化合物、乳糖、コーンスター
チ及び結晶セルロースを充分混合し、混合物をメチルセ

ルロースの 5 % 水溶液で顆粒化し、200 メッシュの篩に通して注意深く乾燥した。乾燥した顆粒を 200 メッシュの篩に通し、ステアリン酸マグネシウムと混合して錠剤にプレス成形した。

5 製剤例 2 カプセル剤の調整

製造例 1 で得た化合物のそれぞれ 10 mg を含有する経口使用のための 1000 個の 2 片硬質ゼラチンカプセルを次の処方により調整した。

	製造例 1 で得た化合物	10 g
10	乳糖（日本薬局方）	80 g
	澱粉（日本薬局方）	30 g
	滑石（日本薬局方）	5 g
	ステアリン酸マグネシウム（日本薬局方）	1 g
15	即ち、上記各成分を細かく粉末にし、均一な混合物となるように十分に攪拌した後、所望の寸法を有する経口投与用カプセルに充填した。	

製剤例 3 注射剤の調整

製造例 66 で得た化合物を含む非経口投与に適した殺菌された水溶液を、下記処方により調整した。

20	製造例 66 で得た化合物	1 g
	ポリエチレングリコール（日本薬局方）	
	（分子量：4000）	0.9 g

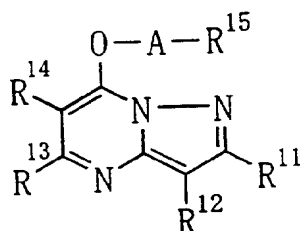
	塩化ナトリウム（日本薬局方）	0. 9 g
	ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート （日本薬局方）	0. 4 g
	メタ重亜硫酸ナトリウム（日本薬局方）	0. 1 g
5	メチルパラベン（日本薬局方）	0. 18 g
	プロピルパラベン（日本薬局方）	0. 02 g
	注射用蒸留水	100 ml

- 即ち、上記パラベン類、メタ重亜硫酸ナトリウム及び塩化ナトリウムを攪拌しながら80℃で上記の約半量の蒸留水に溶解し、得られた溶液を40℃まで冷却し、これに製造例66で得た化合物及びポリオキシエチレンソルビタンモノオレエートを溶解させた。次に得られた溶液に注射用蒸留水を加えて最終容量に調整し、適当なフィルターペーパーを用いて滅菌濾過して注射剤を調整した。

請 求 の 範 囲

1. 一般式 (1) ;

5



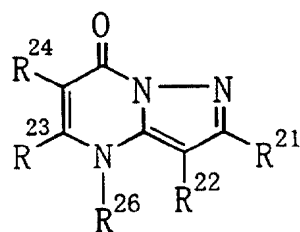
10

15

20

[式中、R¹¹は水素原子、低級アルキル基、ピリジル基、フリル基、チエニル基、置換基として低級アルキル基又はフェニルチオ基を有することのあるフェニル基、N-低級アルキルピロリル基又はピラジニル基を、R¹²は水素原子、ハロゲン原子、フェニル基、置換基としてハロゲン原子、フェニルチオ基及びトリフルオロメチル基から選ばれる基を有するフェニル基、置換基としてトリフルオロメチル基とニトロ基とを有するフェニル基、又は置換基として低級アルコキシ基とフェニルチオ基とを有するフェニル基を、R¹³は水素原子、置換基としてオキソ基、エチレンジオキシ基、低級アルカノイルオキシ基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、カルボキシル基、ハロゲン原子又はチエニル基を有することのある低級アルキル基、低級アルケニル基、シクロアルキル基、置換基として低級アルキル基、ハロゲン原子及び低級アルコキシ基から選

- 5 ばれる基の 1 ～ 3 個を有することのあるフェニル基、
 フリル基又はチエニル基を、 R^{14} は水素原子、カルボ
 キシル基、低級アルコキシカルボニル基、ニトロ基、
 ハロゲン原子又は置換基として低級アルコキシカルボ
 10 ニル基又はカルボン酸のアルカリ金属塩残基を有する
 低級アルキル基をそれぞれ示し、また R^{13} と R^{14} は互
 いに結合して低級アルキレン基を形成してもよく、
 R^{15} は水素原子、アルカリ金属原子、低級アルキル基、
 置換基として低級アルキル基及び低級アルコキシ基か
 15 ら選ばれる基の 1 ～ 3 個を有することのあるフェニル
 基、置換基として低級アルキル基又はハロゲン原子を
 有することのあるピリジル基、キノリル基、イソキノ
 リル基を、 A は単結合又は低級アルキレン基を、それ
 ぞれ示す。]
 20 で表わされるピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン誘導
 体、
 一般式 (2) ;

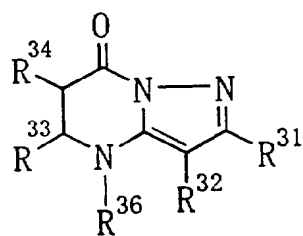


20

[式中、 R^{21} は水素原子、フェニル基、N - 低級アルキ

- ルピロリル基又はピリジル基を、 R^{22} は水素原子を、 R^{23} は水素原子、低級アルキル基又は水酸基を、 R^{24} は水素原子又はシアノ基をそれぞれ示し、また R^{23} と R^{24} は互いに結合して低級アルキレン基又は基
- 5 $-C(NH_2) = N - N(CH_3) -$ を形成してもよく、 R^{26} は低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル基、4-チオフェニルベンジル基、2-プロピニル、2-ピペリジノカルボニル-エチル基又は5-ジメチルアミノカルボニル-ペンチル基を示す。]
- 10 で表わされる4, 7-ジヒドロピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン誘導体、及び一般式(3)；

15



- [式中、 R^{31} は水素原子又はN-低級アルキルピロリル基を、 R^{32} は水素原子を、 R^{33} は低級アルキル基を、 R^{34} はシアノ基をそれぞれ示し、また R^{33} と R^{34} は互
- 20 いに結合して基 $=C(NH_2) - N(CH_3) - N =$ を形成してもよく、 R^{36} は水素原子又は低級アルキル基を示す。]

で表わされる 4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ
〔1, 5-a〕ピリミジン誘導体

から選択される少なくとも 1 種の化合物を有効成分と
して、これを薬理的に許容される無毒性製剤担体と共

5 に含有することを特徴とする鎮痛剤。

2. 請求項 1 に記載の一般式 (1) 中、 R^{11} が低級アルキル基、 R^{12} 及び R^{14} が水素原子、 R^{13} が低級アルキル基、 R^{15} がピリジル基又は置換基として低級アルコキシ基の 3 個を有するフェニル基且つ A がメチレン
10 基である化合物及び R^{12} がハロゲン原子、 R^{11} 及び
 R^{14} が水素原子、 R^{13} が低級アルキル基、 R^{15} がピリ
ジル基且つ A がメチレン基である化合物から選ばれる
ピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン誘導体を有効成分
とする請求項 1 に記載の鎮痛剤。

15 3. 請求項 1 に記載の一般式 (1) 中、 R^{12} が水素原子
である化合物を有効成分とする請求項 2 に記載の鎮
痛剤。

4. 請求項 1 に記載の一般式 (1) 中、

(1) R^{11} が低級アルキル基、 R^{13} が n-ブチル基、 R^{14}
20 が水素原子、 R^{15} がピリジル基又は置換基として低級
アルコキシ基の 3 個を有するフェニル基及び A がメチ
レン基である化合物、

(2) R^{11} が水素原子、 R^{13} 及び R^{14} が互いに結合してテトラメチレン基を形成する基、 R^{15} がピリジル基及びAがメチレン基である化合物、

5 (3) R^{11} 及び R^{14} が水素原子、 R^{13} がシクロアルキル基、低級アルコキシ低級アルキル基、低級アルキルチオ低級アルキル基又はフェニル基、 R^{15} がピリジル基及びAがメチレン基である化合物、

(4) R^{11} 及び R^{14} が水素原子、 R^{13} がn-ブチル基、 R^{15} が水素原子、低級アルキル基、置換基として低級アルキル基又はハロゲン原子を有することのあるピリジル基、キノリル基又はイソキノリル基及びAが単結合である化合物、並びに

10

(5) R^{11} 及び R^{14} が水素原子、 R^{13} がn-ブチル基、 R^{15} が置換基として低級アルコキシ基の2～3個を有するフェニル基、ピリジル基又はキノリル基及びAが低級アルキレン基である化合物

15

から選ばれるピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン誘導体を有効成分とする請求項3に記載の鎮痛剤。

5. 請求項1に記載の一般式(1)中、

20 ① R^{11} が低級アルキル基、 R^{13} がn-ブチル基、 R^{14} が水素原子、 R^{15} がピリジル基及びAがメチレン基である化合物、

- ② R^{11} が水素原子、 R^{13} 及び R^{14} が互いに結合してテトラメチレン基を形成する基、 R^{15} がピリジル基及びAがメチレン基である化合物、
- ③ R^{11} 及び R^{14} が水素原子、 R^{13} がシクロヘキシル基又はフェニル基、 R^{15} がピリジル基及びAがメチレン基である化合物、
- ④ R^{11} 及び R^{14} が水素原子、 R^{13} がn-ブチル基、 R^{15} が水素原子、低級アルキル基、ハロゲン置換のピリジル基又はイソキノリル基及びAが単結合である化合物、及び
- ⑤ R^{11} 及び R^{14} が水素原子、 R^{13} がn-ブチル基、 R^{15} が置換基として低級アルコキシ基の2～3個を有するフェニル基又はピリジル基及びAが低級アルキレン基である化合物
- 15 から選ばれるピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン誘導体を有効成分とする請求項4に記載の鎮痛剤。
6. 請求項1に記載の一般式(1)中、 R^{11} 及び R^{14} が水素原子、 R^{13} がn-ブチル基、 R^{15} が水素原子又はピリジル基及びAが単結合又は低級アルキレン基であるピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン誘導体を有効成分とする請求項5に記載の鎮痛剤。
- 20
7. 有効成分が5-n-ブチル-7-(4-ピリジル

メトキシ) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン及び 5
- n - ブチル - 7 - ヒドロキシピラゾロ [1, 5 - a]
ピリミジンから選ばれる少なくとも 1 種である請求項
6 に記載の鎮痛剤。

5

10

15

20

